

Novel physiologically active substance

Publication number: CN1489583 (A)

Publication date: 2004-04-14

Inventor(s): YOSHIHARU MIZUI [JP]; TAKASHI SAKAI [JP]; SATOSHI YAMATOMO [JP] +

Applicant(s): MERCIAN CORP [JP] +

Classification:

- International: A61K31/335; A61K31/336; A61K31/4025; A61K31/4427; A61K31/4523; A61K31/455; A61K31/496; A61K31/5377; A61K31/74; A61P19/02; A61P27/02; A61P29/00; A61P35/00; A61P35/04; A61P43/00; A61P7/00; C07D313/00; C07D405/14; C07D407/06; C07D407/14; C07D493/04; C07D493/08; C12P17/02; A61K31/335; A61K31/336; A61K31/4025; A61K31/4427; A61K31/4523; A61K31/455; A61K31/496; A61K31/5375; A61K31/74; A61P19/00; A61P27/00; A61P29/00; A61P35/00; A61P43/00; A61P7/00; C07D313/00; C07D405/00; C07D407/00; C07D493/00; C12P17/02; (IPC1-7); A61K31/335; A61K31/336; A61K31/4427; A61K31/4523; C07D313/00; C07D405/14; C07D407/06; C07D493/04; C07D493/10

- European: A61K31/335; A61K31/336; A61K31/4025; A61K31/4427; A61K31/4523; A61K31/455; A61K31/496; A61K31/5377; A61K31/74; C07D313/00; C07D405/14; C07D407/06; C07D407/14; C07D493/04; C07D493/08; C12P17/02

Application number: CN20028004187 20020201

Priority number(s): JP20010025458 20010201

Also published as:

EP1380579 (A1)
EP1380579 (A4)
US7026352 (B1)
US2006079572 (A1)
US7667062 (B2)

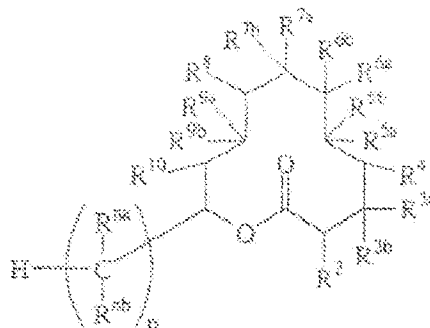
more >>

Abstract not available for CN 1489583 (A)

Abstract of corresponding document: EP 1380579 (A1)

The present invention provides a novel bioactive substance having an antitumor activity and a process for producing it, and a medical use thereof. Namely, it provides a 12-membered ring macrolide compound represented by the following formula obtained from the incubation solution of *Streptomyces* sp. Mer. 11107 or a variant thereof, a pharmacologically acceptable salt thereof or a hydrate of them, and a process for producing it.

<CHEM>



Data supplied from the espacenet database — Worldwide

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D313/00

C07D405/14 C07D407/06

C07D493/10 C07D493/04

A61K 31/335 A61K 31/336

A61K 31/4427 A61K 31/4523

A61K 31/455 A61K 31/4025

A61K 31/5377 A61K 31/496

[11] 公开号 CN 1489583A



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 02804187.9

[43] 公开日 2004 年 4 月 14 日

[22] 申请日 2002.2.1 [21] 申请号 02804187.9

[30] 优先权

[32] 2001.2.1 [33] JP [31] 25458/2001

[86] 国际申请 PCT/JP02/00848 2002.2.1

[87] 国际公布 WO02/060890 日 2002.8.8

[85] 进入国家阶段日期 2003.7.28

[71] 申请人 美露香株式会社

地址 日本东京都

共同申请人 卫材株式会社

[72] 发明人 水井佳治 酒井孝 山本聪司

米田惠介 藤田雅宣 奥田彰文

岸久美子 新岛淳 永井光雄

冈本淳 岩田正夫 小竹良彦

上仲俊光 浅井直树 松藤素子

鲛岛朋宏 河村直人 土桥和之

中岛崇 吉田政史 土田外志夫

竹田晋 山田智也 则久幸司

矢守隆夫

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

代理人 段承恩 刘金辉

A61K 31/74 A61P 43/00

A61P 7/00 A61P 35/00

A61P 35/04 A61P 29/00

A61P 19/02 A61P 27/02

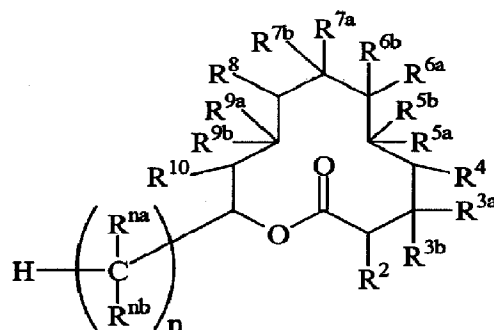
//C12P17/02

权利要求书 41 页 说明书 269 页 序列表 1 页

[54] 发明名称 新的生理活性物质

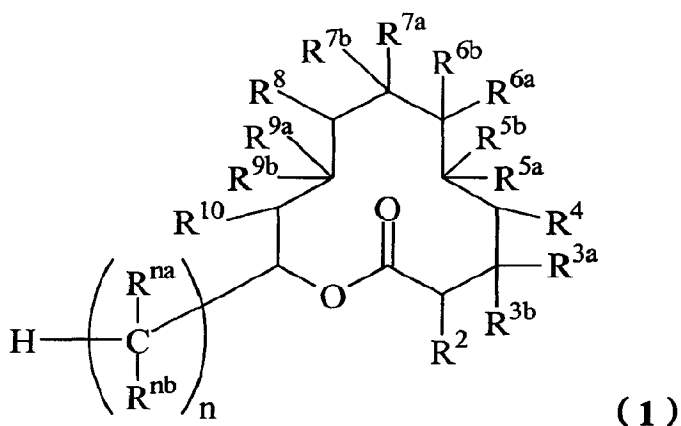
[57] 摘要

本发明提供具有抗肿瘤活性的新的生理活性物质及其制备方法, 以及其医药用途。即、提供从链霉菌属 Mer-11107 或其变异菌株培养液得到的下述通式表示的 12 员环大环内酯系化合物、其药理学上允许的盐或其水合物、及其制备方法。



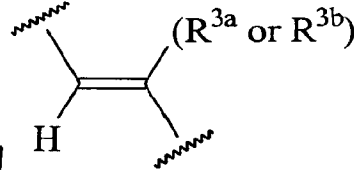
ISSN 1008-4274

1.式(1)所示的化合物、或其药理学上允许的盐或其水合物,



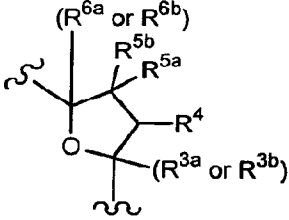
式(1)中, n 表示 3~12 的整数, R^2 , R^{3a} , R^{3b} , R^4 , R^{5a} , R^{5b} , R^{6a} , R^{6b} , R^{7a} , R^{7b} , R^8 , R^{9a} , R^{9b} , R^{10} , R^{na} 和 R^{nb} 可相同或不同, 表示 (1) 氢、(2) 羟基或 (3) 分别可具有取代基的 ① 甲基、② C_{1-22} 烷氧基、③ $ArCH_2O-$ (式中, Ar 表示分别可具有取代基的 C_{6-14} 芳基或 5~14 员环杂芳基)、④ C_{2-22} 酰氧基、⑤ C_{3-22} 不饱和酰氧基、⑥ $R^{co}COO-$ (式中, R^{co} 表示分别可具有取代基的 C_{6-14} 芳基、5~14 员环杂芳基、 C_{1-22} 烷氧基、不饱和 C_{2-22} 烷氧基、 C_{6-14} 芳氧基或 5~14 员环杂芳氧基)、⑦ C_{1-22} 烷基磺酰氧基、⑧ 苯磺酰氧基或 ⑨ $R^{s1}R^{s2}R^{s3}SiO-$ (式中, R^{s1} , R^{s2} , R^{s3} 可相同或不同, 表示甲基、乙基、异丙基、叔丁基或苯基)、(4) 卤素或 (5) $R^{N1}R^{N2}N-R^M-$ (式中, R^M 表示单键或 $-CO-O-$; R^{N1} , R^{N2} 是 1) 相同或不同表示 ① 氢或 ② 分别可具有取代基的 (i) C_{1-22} 烷基、(ii) 不饱和 C_{3-22} 烷基、(iii) C_{2-22} 酰基、(iv) 不饱和 C_{3-22} 酰基、(v) C_{6-14} 芳基、(vi) 5~14 员环杂芳基、(vii) 苄基、(viii) C_{1-22} 烷基磺酰基或 (ix) 苯磺酰基、2) 或 $-NR^{N1}R^{N2}$ 一起形成可具有取代基的 3~14 员环的含氮非芳香族杂环); 进一步, R^2

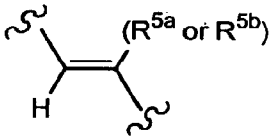
与 R^{3a} 或 R^{3b} 的任意一方形成单键可以表示部分结构

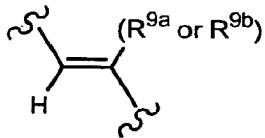


;

进一步, R^{3a} 、 R^{3b} 可一起表示酮结构 ($=O$) 或肟结构 ($=NOR^{0x}$ (式中、 R^{0x} 表示分别可具有取代基的 C_{1-22} 烷基、不饱和 C_{3-22} 烷基、 C_{6-14} 芳基、5~14 员环杂芳基或苄基)) ; 另外, R^{3a} 或 R^{3b} 的任意一方和 R^{6a} 或 R^{6b} 的任意

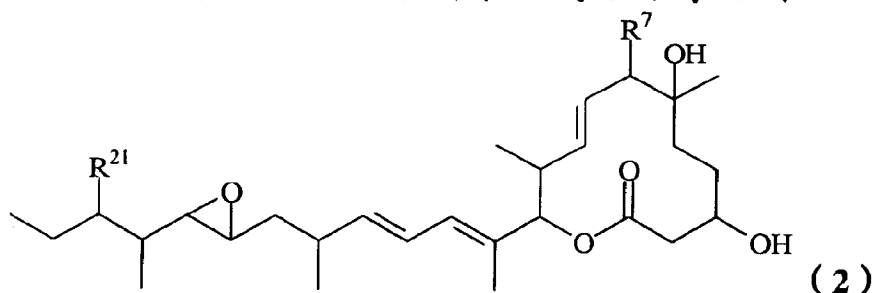
一方与氧结合也可表示部分结构  ; 进一步, R^4 与 R^{5a} 或

R^{5b} 的任意一方形成单键可表示部分结构  ; 进一步, R^{5a} 与 R^{5b} 一起可表示酮结构 ($=O$) 或表示肟结构 ($=NOR^{0x}$) ; 进一步, R^{6a} 和 R^{6b} 可一起表示螺环环氧乙烷环或挂亚甲基; 进一步, R^{6a} 和 R^{6b} 的任意一方与 R^{7a} 和 R^{7b} 的任意一方一起可形成 1, 3-二氧杂环戊烷; 进一步, R^{7a} 和 R^{7b} 可一起表示酮结构 ($=O$) 或肟结构 ($=NOR^{0x}$) ; 进一步, R^8 与

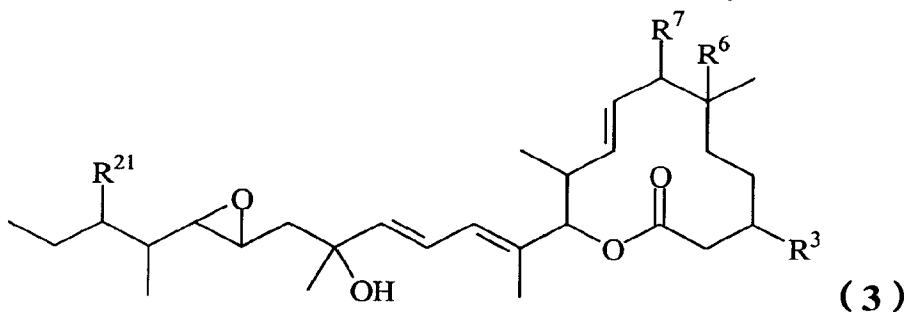
R^{9a} 或 R^{9b} 的任意一方形成单键可表示部分结构  ; 进一步, R^{9a} 与 R^{9b} 一起可表示酮结构 ($=O$) 或肟结构 ($=NOR^{0x}$) ; 进一步, 可具有 0~3 个相邻两个 R^{na} 形成单键的乙烯结构; 进一步, 也可以具有 0~2 个由 2 个 R^{na} 一起与氧结合形成的环氧结构; 进一步, 也可表示 1 个由 2 个 R^{na} 一起形成的 2-氧代-1, 3-二噁烷环结构; 进一步, 同一碳上的 R^{na} 和 R^{nb} 可一起表示酮结构 ($=O$) 或肟结构 ($=NOR^{0x}$) ;

条件是

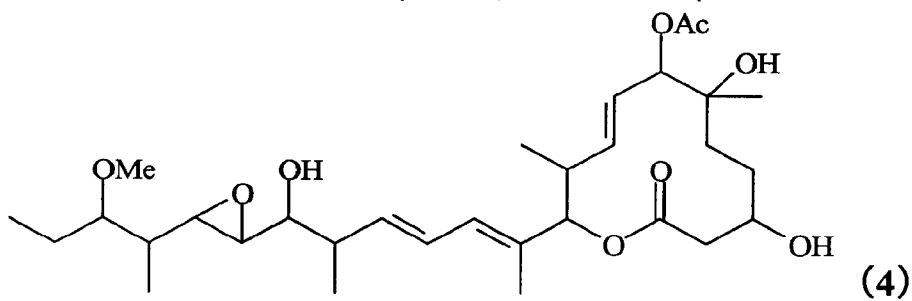
(限定项 1) 上述化合物用下述式 (2) 表示时、



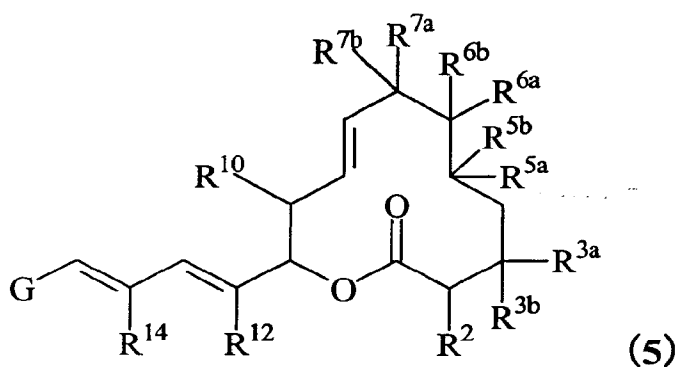
R^7 和 R^{21} 的至少任一个是羟基、乙酰氧基或甲氧基;
(限定项 2) 上述化合物用下述式 (3) 表示时、



R^7 是羟基或乙酰氧基、 R^3 、 R^6 和 R^{21} 是 OH ;
(限定项 3) 式 (4) 表示的化合物除外。



2. 式 (5) 表示的化合物、或其药理学上允许的盐或其水合物、



式 (5) 中、

R^2 、 R^{10} 、 R^{12} 和 R^{14} 可相同或不同表示氢或甲基;

R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{6a} 、 R^{6b} 可相同或不同, 表示

(1) 氢、

(2) 羟基、

(3) 分别可具有取代基的

①C₁₋₂₂ 烷基、

②C₁₋₂₂ 烷氧基、

③ArCH₂O- (式中、Ar 表示分别可具有取代基的 C₆₋₁₄ 芳基或 5~14 员环杂芳基)、

④C₂₋₂₂ 酰氧基、

⑤C₃₋₂₂ 不饱和酰氧基、

⑥-OCOR^{co} (式中、R^{co} 表示分别可具有取代基的 (i)C₆₋₁₄ 芳基、

(ii)5~14 员环杂芳基、(iii)C₁₋₂₂ 烷氧基、(iv)不饱和 C₂₋₂₂ 烷氧基、

(v)C₆₋₁₄ 芳氧基或 (vi)5~14 员环杂芳氧基)、

⑦C₁₋₂₂ 烷基磺酰氧基、

⑧苯磺酰氧基 或

⑨-OSiR^{s1}R^{s2}R^{s3} (式中、R^{s1}、R^{s2}、R^{s3} 可相同或不同, 表示甲基、乙基、异丙基、叔丁基或苯基)、

(4) 卤素 或

(5) -R^M-NR^{N1}R^{N2} {式中、R^M 表示单键或-O-CO-; R^{N1}、R^{N2} 表示 1)相同或不同的①氢或②分别可具有取代基的 (i) C₁₋₂₂ 烷基、(ii) 不饱和 C₃₋₂₂ 烷基、(iii) C₂₋₂₂ 酰基、(iv) 不饱和 C₃₋₂₂ 酰基、(v) C₆₋₁₄ 芳基、(vi) 5~14 员环杂芳基、(vii) 苄基 (viii) C₁₋₂₂ 烷基磺酰基或 (ix) 苯磺酰基、或 2)NR^{N1}R^{N2} 可一起表示可具有取代基的 3~14 员环的含氮非芳香族杂环} ;

R^{7a} 和 R^{7b}

(1) 分别不同, 为

1)氢、

2)-OR^H (式中、R^H 是氢、甲基、乙酰基)、

3)-OR^D (式中、R^D 表示分别可具有取代基的

(i)C₁₋₂₂ 烷基 (条件是、甲基时必须具有取代基)、

(ii)-CH₂Ar、

(iii) C_{3-22} 酰基、

(iv) C_{3-22} 不饱和酰基、

(v) $-COR^{co}$ 、

(vi) C_{1-22} 烷基磺酰基、

(vii) 苯磺酰基或

(viii) $-SiR^{s1}R^{s2}R^{s3}$ 或

4) $-R^M-NR^{N1}R^{N2}$ 、或

(2) R^{7a} 和 R^{7b} 可一起表示①酮结构 ($=O$) 或肟结构 ($=NOR^{ox}$: 式中、 R^{ox} 表示分别可具有取代基的① C_{1-22} 烷基、② 不饱和 C_{3-22} 烷基、③ C_{6-14} 芳基、④ 5~14 员环杂芳基或⑥ 苄基)；

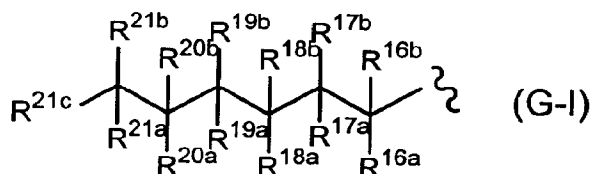
进一步、 R^{3a} 、 R^{3b} 可一起表示酮结构 ($=O$) 或肟结构 ($=NOR^{ox}$)；

进一步、 R^{6a} 和 R^{6b} 可一起表示螺环氧乙烷环或挂亚甲基；

进一步、 R^{6a} 和 R^{6b} 的任意一方与 R^{7a} 和 R^{7b} 的任意一方可一起形成 1, 3-二氧杂环戊烷；

G 表示

[1]



{式中、 R^{16a} 、 R^{16b} 可相同或不同，表示氢、甲基或羟基；

R^{17a} 、 R^{17b} 、 R^{18a} 、 R^{18b} 、 R^{19a} 、 R^{19b} 、 R^{20a} 、 R^{20b} 、 R^{21a} 和 R^{21b} 可相同或不同，表示

(1) 氢、

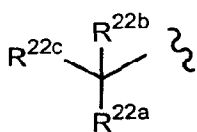
(2) 可具有取代基的甲基、

(3) $-OR^H$ 、

(4) $-OR^D$ 、

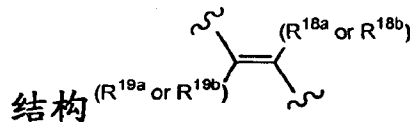
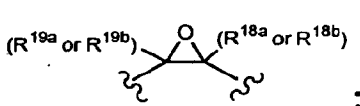
(5) 卤素或

(6) $-R^M-NR^{N1}R^{N2}$ ；

R^{21c} 是 (1) 氢或 (2)  (式中、 R^{22a} 、 R^{22b} 和 R^{22c} 可相同或不同，表示①氢、②甲基、③羟基、④-OR^H、⑤-OR^D、⑥- R^M -NR^{N1}R^{N2} 或 ⑦卤素；

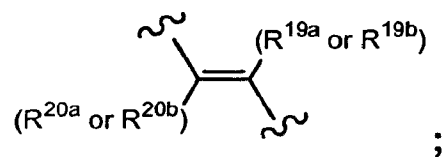
进一步、

R^{18a} 或 R^{18b} 的任意一方与 R^{19a} 或 R^{19b} 的任意一方可一起形成单键表示部分

结构 、或与氧结合可表示部分结构 ；

进一步、

R^{19a} 或 R^{19b} 的任意一方与 R^{20a} 或 R^{20b} 的任意一方可一起形成单键表示

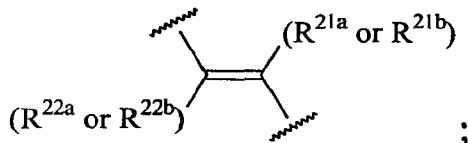
；

进一步、

R^{21a} 和 R^{21b} 可一起表示①酮结构 (=O) 或②肟结构 (=NOR^{ox})；

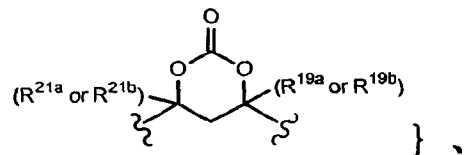
进一步、

R^{21a} 或 R^{21b} 的任意一方与 R^{22a} 或 R^{22b} 的任意一方可一起表示部分结构

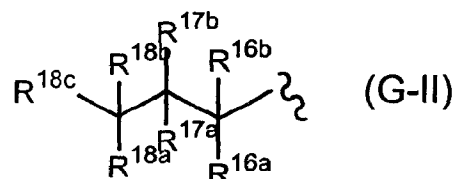
；

进一步、

R^{19a} 或 R^{19b} 的任意一方与 R^{21a} 或 R^{21b} 的任意一方可一起表示部分结构

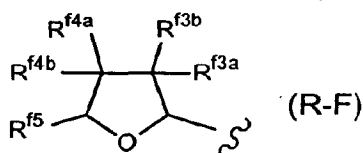
、

[2]

 (G-II)

{式 中、

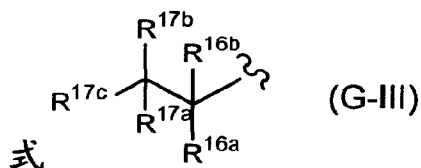
R^{16a} 、 R^{16b} 、 R^{17a} 、 R^{17b} 、 R^{18a} 、 R^{18b} 与式 (G-I) 中的定义相同; R^{18c} 表示



(1) 氢或 (2) 式 (式中、 R^{f3a} 、 R^{f3b} 、 R^{f4a} 和 R^{f4b}

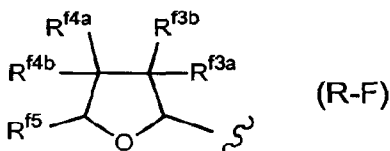
可相同或不同, 表示氢、甲基、羟基、甲氧基或乙酰氧基、 R^{f5} 表示甲基或乙基)、或

[3]



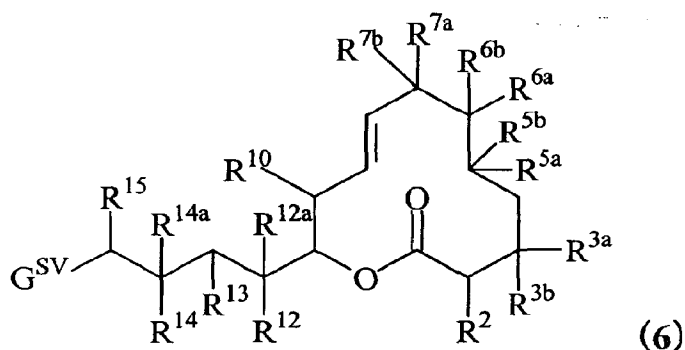
式

{式中、 R^{16a} 、 R^{16b} 、 R^{17a} 、 R^{17b} 与式 (G-I) 中的定义相同; R^{17c} 表示 (1)



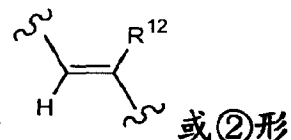
氢或 (2) 式 (式中、 R^{f3a} 、 R^{f3b} 、 R^{f4a} 和 R^{f4b} 可相同或不同, 表示氢、甲基、羟基、甲氧基或乙酰氧基、 R^{f5} 表示甲基或乙基) } ; 条件是、包括权利要求 1 中记载的限定项 1、2 和 3。

3. 式 (6) 表示的化合物、或其药理学上允许的盐或其水合物,



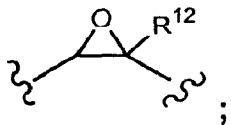
式 (6) 中、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{10} 、 R^{12} 和 R^{14} 与式 5 的定义相同;

R^{12a} 和 R^{13} (1) 分别表示氢或 (2) 一起①形成单键表示

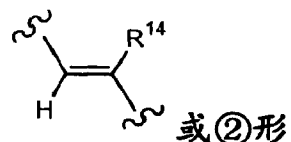


或②形

成环氧表示

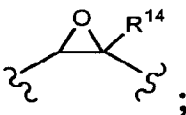


R^{14a} 和 R^{15} (1) 分别表示氢或 (2) 一起①形成单键表示



或②形

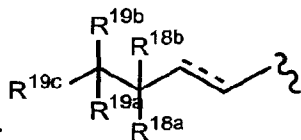
成环氧表示



条件是、式 (6) 中 (1) R^{12a} 和 R^{13} 一起形成单键时, R^{14a} 和 R^{15} ①分别是氢或②一起形成环氧、(2) R^{14a} 和 R^{15} 可一起形成单键时, R^{12a} 和 R^{13} ①分别是氢或②一起形成环氧;

G^{sv} 是

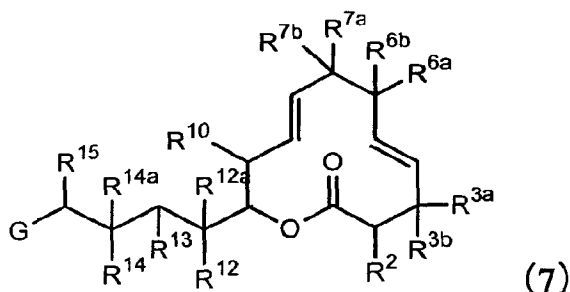
(1) 与式 (5) 的 G 的定义相同、或



(2) 表示

(式中、 \equiv 表示单键或双键; R^{18a} 、 R^{18b} 、 R^{19a} 和 R^{19b} 与式 5 的定义相同; R^{19c} 表示氢、 C_{1-4} 烷基)。

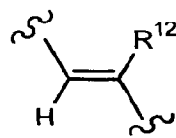
4. 式 (7) 表示的化合物、或其药理学上允许的盐或其水合物,



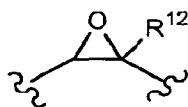
(7)

式 (7) 中、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{10} 、 R^{12} 、 R^{14} 和 G 与

式 5 的定义相同; R^{12a} 和 R^{13} (1) 分别表示氢或 (2) 一起①形成单键表示

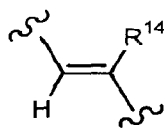


或②形成环氧表示

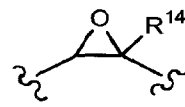


; R^{14a} 和 R^{15} (1) 分别表示氢或

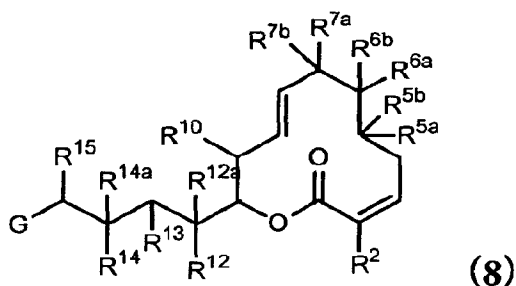
(2) 一起①形成单键表示



或②形成环氧表示

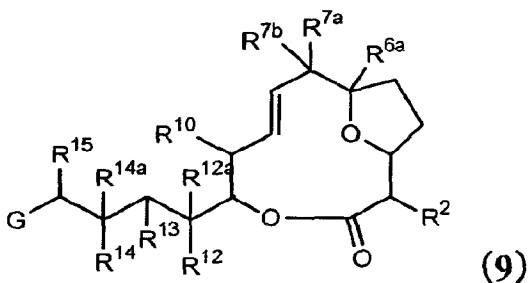


5.式 (8) 表示的化合物、或其药理学上允许的盐或其水合物,



式 (8) 中、 R^2 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{10} 、 R^{12} 、 R^{14} 和 G 与权利要求 2 的式 5 的定义相同; R^{12a} 、 R^{13} 、 R^{14a} 和 R^{15} 与权利要求 4 的式 7 的定义相同。

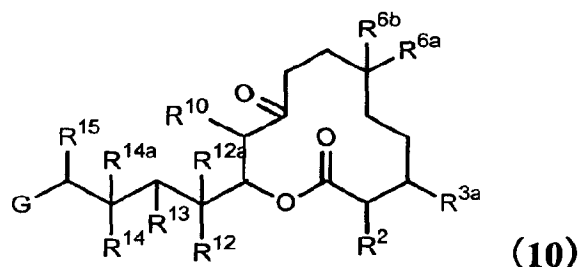
6.式 (9) 表示的化合物、或其药理学上允许的盐或其水合物,



式 (9) 中、 R^2 、 R^{6a} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{10} 、 R^{12} 、 R^{14} 和 G 与权利要求 2 的式 5

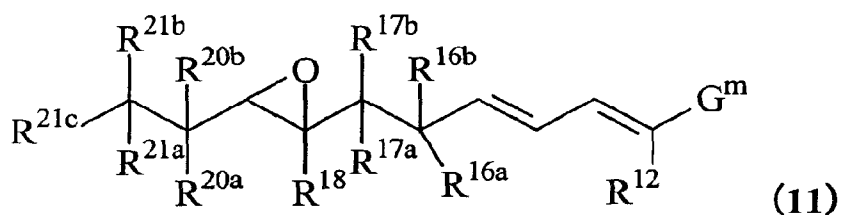
的定义相同； R^{12a} 、 R^{13} 、 R^{14a} 和 R^{15} 与权利要求4的式7的定义相同。

7.式(10)表示的化合物、或其药理学上允许的盐或其水合物，



式(10)中、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{10} 、 R^{12} 、 R^{14} 和 G 与权利要求2的式5的定义相同； R^{12a} 、 R^{13} 、 R^{14a} 和 R^{15} 与权利要求4的式7的定义相同。

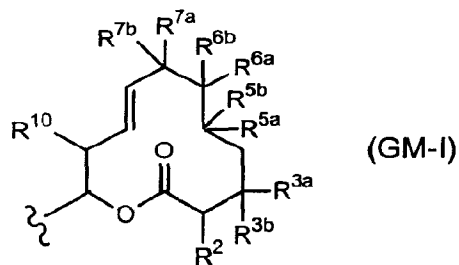
8.式(11)表示的化合物、或其药理学上允许的盐或其水合物，



式(11)中、 R^{12} 、 R^{16a} 、 R^{16b} 、 R^{17a} 、 R^{17b} 、 R^{20a} 、 R^{20b} 、 R^{21a} 、 R^{21b} 和 R^{21c} 与权利要求2的式5的定义相同； R^{18} 表示氢或甲基；

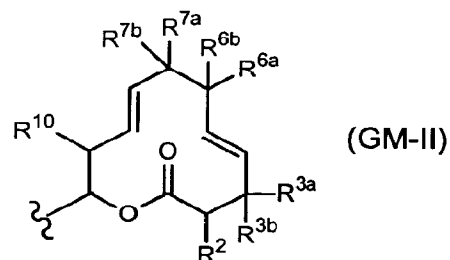
G^m 表示

(1)



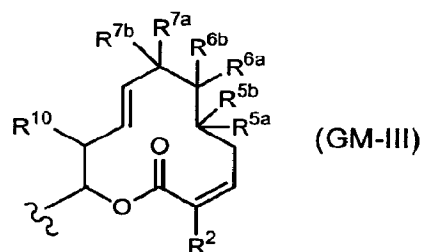
(式中、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 和 R^{10} 与权利要求2的式5的定义相同)、

(2)



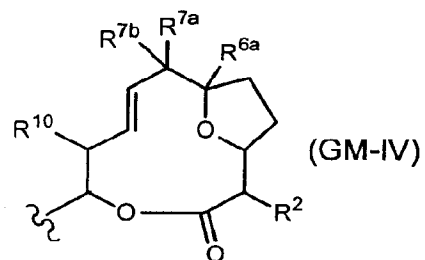
(式中、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 和 R^{10} 与权利要求4的式7的定义相同)、

(3)

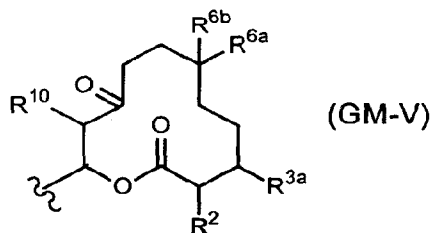


(式中、 R^2 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 和 R^{10} 与权利要求5的式8的定义相同)、

(4)

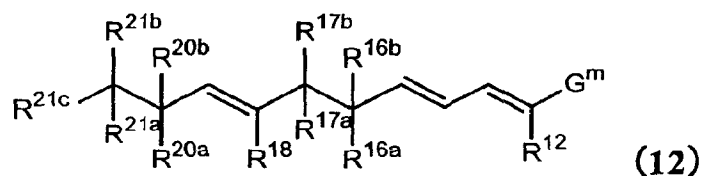


(式中、 R^2 、 R^{6a} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 和 R^{10} 与权利要求6的式9的定义相同) 或
(5)



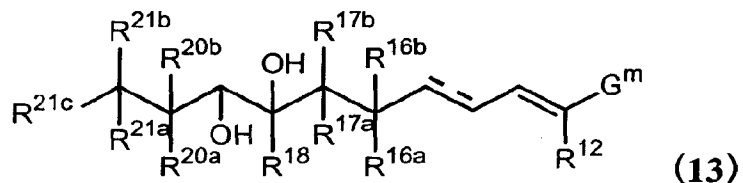
(式中、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{6a} 、 R^{6b} 和 R^{10} 与权利要求7的式10的定义相同) ;
条件是、包括权利要求1中记载的限定项1、2和3。

9.式(12)表示的化合物、或其药理学上允许的盐或其水合物,



式(12)中、 R^{12} 、 R^{16a} 、 R^{16b} 、 R^{17a} 、 R^{17b} 、 R^{20a} 、 R^{20b} 、 R^{21a} 、 R^{21b} 和 R^{21c} 与权利要求2的式5的定义相同; R^{18} 和 G^m 与权利要求8的式11的定义相同。

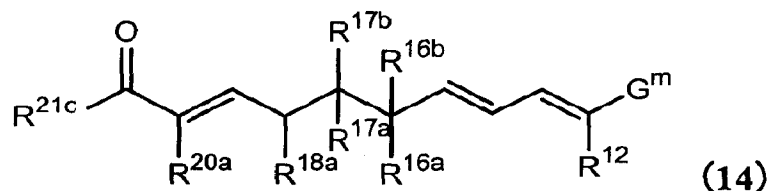
10.式(13)表示的化合物、或其药理学上允许的盐或其水合物,



式(13)中、 \equiv 表示单键或双键; R^{12} 、 R^{16a} 、 R^{16b} 、 R^{17a} 、 R^{17b} 、 R^{20a} 、

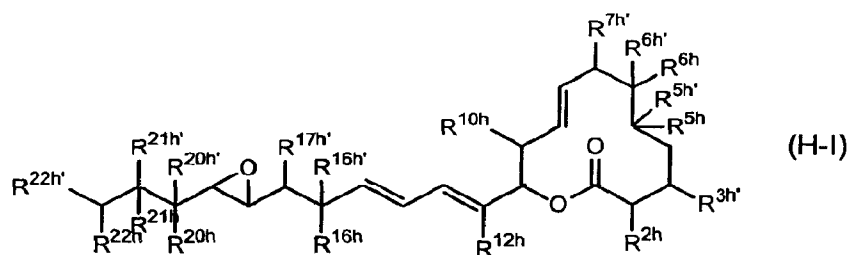
R^{20b} 、 R^{21a} 、 R^{21b} 和 R^{21c} 与权利要求 2 的式 5 的定义相同； R^{18} 和 G^m 与权利要求 8 的式 11 的定义相同。

11. 式 (14) 表示的化合物、或其药理学上允许的盐或其水合物，



式 (14) 中、 R^{12} 、 R^{16a} 、 R^{16b} 、 R^{17a} 、 R^{17b} 、 R^{18a} 、 R^{20a} 、 R^{20b} 和 R^{21c} 与权利要求 2 的式 5 的定义相同； G^m 与权利要求 8 的式 11 的定义相同。

12. 式 (H-I) 表示的化合物、或其药理学上允许的盐或其水合物，



式 (H-I) 中、 R^{2h} 、 R^{5h} 、 R^{6h} 、 R^{10h} 、 R^{12h} 、 R^{16h} 、 R^{20h} 、 R^{21h} 和 R^{22h} 可相同或不同，表示

- (1) 氢、
- (2) 甲基、
- (3) 羟甲基、或
- (4) C_{2-8} 酰氧基甲基；

$R^{3h'}$ 、 $R^{5h'}$ 、 $R^{6h'}$ 、 $R^{7h'}$ 、 $R^{16h'}$ 、 $R^{17h'}$ 、 $R^{20h'}$ 、 $R^{21h'}$ 和 $R^{22h'}$ 可相同或不同，表示

- (1) 氢、

(2) 羟基

(3) 甲氧基或

(4) C_{2-8} 酰氧基;

R^{5h} 和 $R^{5h'}$ 可一起形成酮结构 ($=O$); R^{21h} 和 $R^{21h'}$ 可一起形成酮结构 ($=O$); R^{6h} 和 $R^{6h'}$ 可一起形成螺环氧乙烷结构; 条件是、包括权利要求 1 中记载的限定项 1、2 和 3。

13. 权利要求 12 中记载的式 (H-I) 中, 选自

R^{2h} 是氢、 $R^{3h'}$ 是羟基、 R^{5h} 和 $R^{5h'}$ 都是氢、 R^{6h} 是甲基、 $R^{6h'}$ 是羟基、 $R^{7h'}$ 是羟基、 R^{10h} 、 R^{12h} 和 R^{16h} 都是甲基、 $R^{16h'}$ 和 $R^{17h'}$ 都是氢、 R^{20h} 是甲基、 $R^{20h'}$ 是氢、 $R^{21h'}$ 是羟基、 R^{21h} 和 $R^{22h'}$ 都是氢、 R^{22h} 是甲基的化合物、

R^{2h} 是氢、 $R^{3h'}$ 是羟基、 R^{5h} 和 $R^{5h'}$ 都是氢、 R^{6h} 是甲基、 $R^{6h'}$ 是羟基、 $R^{7h'}$ 是乙酰氧基、 R^{10h} 、 R^{12h} 和 R^{16h} 都是甲基、 $R^{16h'}$ 和 $R^{17h'}$ 都是氢、 R^{20h} 是甲基、 $R^{20h'}$ 是氢、 $R^{21h'}$ 是羟基、 R^{21h} 和 $R^{22h'}$ 都是氢、 R^{22h} 是甲基的化合物、

R^{2h} 是氢、 $R^{3h'}$ 是羟基、 R^{5h} 和 $R^{5h'}$ 都是氢、 R^{6h} 是甲基、 $R^{6h'}$ 是羟基、 $R^{7h'}$ 是乙酰氧基、 R^{10h} 、 R^{12h} 和 R^{16h} 都是甲基、 $R^{16h'}$ 和 $R^{17h'}$ 都是氢、 R^{20h} 是甲基、 $R^{20h'}$ 是氢、 R^{21h} 和 $R^{21h'}$ 一起表示酮结构、 $R^{22h'}$ 是氢、 R^{22h} 是甲基的化合物、

R^{2h} 是氢、 $R^{3h'}$ 是羟基、 R^{5h} 和 $R^{5h'}$ 都是氢、 R^{6h} 是甲基、 $R^{6h'}$ 是羟基、 $R^{7h'}$ 是乙酰氧基、 R^{10h} 、 R^{12h} 和 R^{16h} 都是甲基、 $R^{16h'}$ 是羟基、 $R^{17h'}$ 是氢、 R^{20h} 是甲基、 $R^{20h'}$ 是氢、 $R^{21h'}$ 是羟基、 R^{21h} 和 $R^{22h'}$ 都是氢、 R^{22h} 是甲基的化合物、

R^{2h} 是氢、 $R^{3h'}$ 是羟基、 R^{5h} 和 $R^{5h'}$ 都是氢、 R^{6h} 是甲基、 $R^{6h'}$ 是羟基、 $R^{7h'}$ 是乙酰氧基、 R^{10h} 、 R^{12h} 和 R^{16h} 都是甲基、 $R^{16h'}$ 和 $R^{17h'}$ 都是氢、 R^{20h} 是甲基、 $R^{20h'}$ 是羟基、 $R^{21h'}$ 是羟基、 R^{21h} 和 $R^{22h'}$ 都是氢、 R^{22h} 是甲基的化合物、

R^{2h} 是氢、 $R^{3h'}$ 是羟基、 R^{5h} 和 $R^{5h'}$ 都是氢、 R^{6h} 是甲基、 $R^{6h'}$ 是羟基、 $R^{7h'}$ 是羟基、 R^{10h} 、 R^{12h} 和 R^{16h} 都是甲基、 $R^{16h'}$ 是羟基、 $R^{17h'}$ 是氢、 R^{20h} 是甲基、 $R^{20h'}$ 是氢、 $R^{21h'}$ 是羟基、 R^{21h} 和 $R^{22h'}$ 都是氢、 R^{22h} 是甲基的化合物、

R^{2h} 是氢、 $R^{3h'}$ 是羟基、 R^{5h} 和 $R^{5h'}$ 都是氢、 R^{6h} 是甲基、 $R^{6h'}$ 是羟基、 $R^{7h'}$

是羟基、 R^{10h} 、 R^{12h} 和 R^{16h} 都是甲基、 $R^{16h'}$ 和 $R^{17h'}$ 都是氢、 R^{20h} 是甲基、 $R^{20h'}$ 是羟基、 $R^{21h'}$ 是羟基、 R^{21h} 和 $R^{22h'}$ 都是氢、 R^{22h} 是甲基的化合物、

R^{2h} 是氢、 $R^{3h'}$ 是羟基、 R^{5h} 和 $R^{5h'}$ 都是氢、 R^{6h} 是甲基、 $R^{6h'}$ 是羟基、 $R^{7h'}$ 是乙酰氧基、 R^{10h} 、 R^{12h} 和 R^{16h} 都是甲基、 $R^{16h'}$ 和 $R^{17h'}$ 都是氢、 R^{20h} 是甲基、 $R^{20h'}$ 是氢、 $R^{21h'}$ 是羟基、 R^{21h} 和 $R^{22h'}$ 都是氢、 R^{22h} 是甲基的化合物、

R^{2h} 是氢、 $R^{3h'}$ 是羟基、 R^{5h} 和 $R^{5h'}$ 都是氢、 R^{6h} 是甲基、 $R^{6h'}$ 是羟基、 $R^{7h'}$ 是乙酰氧基、 R^{10h} 、 R^{12h} 和 R^{16h} 都是甲基、 $R^{16h'}$ 和 $R^{17h'}$ 都是氢、 R^{20h} 是甲基、 $R^{20h'}$ 是氢、 $R^{21h'}$ 是羟基、 R^{21h} 、 $R^{22h'}$ 和 R^{22h} 都是氢的化合物、

R^{2h} 是氢、 $R^{3h'}$ 是羟基、 R^{5h} 是氢、 $R^{5h'}$ 是羟基、 R^{6h} 是甲基、 $R^{6h'}$ 是羟基、 $R^{7h'}$ 是乙酰氧基、 R^{10h} 、 R^{12h} 和 R^{16h} 都是甲基、 $R^{16h'}$ 和 $R^{17h'}$ 都是氢、 R^{20h} 是甲基、 $R^{20h'}$ 是氢、 $R^{21h'}$ 是羟基、 R^{21h} 和 $R^{22h'}$ 都是氢、 R^{22h} 是甲基的化合物、

R^{2h} 是氢、 $R^{3h'}$ 是羟基、 R^{5h} 是氢、 $R^{5h'}$ 是乙酰氧基、 R^{6h} 是甲基、 $R^{6h'}$ 是羟基、 $R^{7h'}$ 是乙酰氧基、 R^{10h} 、 R^{12h} 和 R^{16h} 都是甲基、 $R^{16h'}$ 和 $R^{17h'}$ 都是氢、 R^{20h} 是甲基、 $R^{20h'}$ 是氢、 $R^{21h'}$ 是羟基、 R^{21h} 和 $R^{22h'}$ 都是氢、 R^{22h} 是甲基的化合物、

R^{2h} 是氢、 $R^{3h'}$ 是乙酰氧基、 R^{5h} 和 $R^{5h'}$ 都是氢、 R^{6h} 是甲基、 $R^{6h'}$ 是羟基、 $R^{7h'}$ 是乙酰氧基、 R^{10h} 、 R^{12h} 和 R^{16h} 都是甲基、 $R^{16h'}$ 和 $R^{17h'}$ 都是氢、 R^{20h} 是甲基、 $R^{20h'}$ 是氢、 $R^{21h'}$ 是羟基、 R^{21h} 和 $R^{22h'}$ 都是氢、 R^{22h} 是甲基的化合物、

R^{2h} 是氢、 $R^{3h'}$ 是羟基、 R^{5h} 和 $R^{5h'}$ 都是氢、 R^{6h} 是乙酰氧基甲基、 $R^{6h'}$ 是羟基、 $R^{7h'}$ 是乙酰氧基、 R^{10h} 、 R^{12h} 和 R^{16h} 都是甲基、 $R^{16h'}$ 和 $R^{17h'}$ 都是氢、 R^{20h} 是甲基、 $R^{20h'}$ 是氢、 $R^{21h'}$ 是羟基、 R^{21h} 和 $R^{22h'}$ 都是氢、 R^{22h} 是甲基的化合物、

R^{2h} 是氢、 $R^{3h'}$ 是羟基、 R^{5h} 和 $R^{5h'}$ 都是氢、 R^{6h} 是甲基、 $R^{6h'}$ 是羟基、 $R^{7h'}$ 是乙酰氧基、 R^{10h} 、 R^{12h} 和 R^{16h} 都是甲基、 $R^{16h'}$ 是氢、 $R^{17h'}$ 是羟基、 R^{20h} 是甲基、 $R^{20h'}$ 是氢、 $R^{21h'}$ 是羟基、 R^{21h} 和 $R^{22h'}$ 都是氢、 R^{22h} 是甲基的化合物、

R^{2h} 是氢、 $R^{3h'}$ 是羟基、 R^{5h} 和 $R^{5h'}$ 都是氢、 R^{6h} 是甲基、 $R^{6h'}$ 是羟基、 $R^{7h'}$

是乙酰氧基、 R^{10h} 、 R^{12h} 和 R^{16h} 都是甲基、 $R^{16h'}$ 和 $R^{17h'}$ 都是氢、 R^{20h} 和 $R^{20h'}$ 都是氢、 $R^{21h'}$ 是羟基、 R^{21h} 和 $R^{22h'}$ 都是氢、 R^{22h} 是甲基的化合物、

R^{2h} 是氢、 $R^{3h'}$ 是羟基、 R^{5h} 和 $R^{5h'}$ 都是氢、 R^{6h} 是甲基、 $R^{6h'}$ 是羟基、 $R^{7h'}$ 是乙酰氧基、 R^{10h} 和 R^{12h} 是甲基、 R^{16h} 、 $R^{16h'}$ 和 $R^{17h'}$ 都是氢、 R^{20h} 是甲基、 $R^{20h'}$ 是氢、 $R^{21h'}$ 是羟基、 R^{21h} 和 $R^{22h'}$ 都是氢、 R^{22h} 是甲基的化合物、

R^{2h} 是氢、 $R^{3h'}$ 是羟基、 R^{5h} 和 $R^{5h'}$ 都是氢、 R^{6h} 是甲基、 $R^{6h'}$ 是羟基、 $R^{7h'}$ 是乙酰氧基、 R^{10h} 和 R^{16h} 都是甲基、 R^{12h} 、 $R^{16h'}$ 和 $R^{17h'}$ 都是氢、 R^{20h} 是甲基、 $R^{20h'}$ 是氢、 $R^{21h'}$ 是羟基、 R^{21h} 和 $R^{22h'}$ 都是氢、 R^{22h} 是甲基的化合物、

R^{2h} 是氢、 $R^{3h'}$ 是羟基、 R^{5h} 和 $R^{5h'}$ 都是氢、 R^{6h} 是甲基、 $R^{6h'}$ 是羟基、 $R^{7h'}$ 是乙酰氧基、 R^{12h} 和 R^{16h} 都是甲基、 R^{10h} 和 $R^{16h'}$ 和 $R^{17h'}$ 都是氢、 R^{20h} 是甲基、 $R^{20h'}$ 是氢、 $R^{21h'}$ 是羟基、 R^{21h} 和 $R^{22h'}$ 都是氢、 R^{22h} 是甲基的化合物、

R^{2h} 是氢、 $R^{3h'}$ 是羟基、 R^{5h} 和 $R^{5h'}$ 都是氢、 R^{6h} 是乙酰氧基甲基、 $R^{6h'}$ 是羟基、 $R^{7h'}$ 是羟基、 R^{10h} 、 R^{12h} 和 R^{16h} 都是甲基、 $R^{16h'}$ 和 $R^{17h'}$ 都是氢、 R^{20h} 是甲基、 $R^{20h'}$ 是氢、 $R^{21h'}$ 是羟基、 R^{21h} 和 $R^{22h'}$ 都是氢、 R^{22h} 是甲基的化合物、

R^{2h} 是氢、 $R^{3h'}$ 是羟基、 R^{5h} 和 $R^{5h'}$ 都是氢、 R^{6h} 是甲基、 $R^{6h'}$ 是羟基、 $R^{7h'}$ 是羟基、 R^{10h} 、 R^{12h} 和 R^{16h} 都是甲基、 $R^{16h'}$ 和 $R^{17h'}$ 都是氢、 R^{20h} 是甲基、 $R^{20h'}$ 是氢、 R^{21h} 和 $R^{21h'}$ 一起表示酮结构、 $R^{22h'}$ 是氢、 R^{22h} 是甲基的化合物、

R^{2h} 是氢、 $R^{3h'}$ 是羟基、 R^{5h} 和 $R^{5h'}$ 和 R^{6h} 都是氢、 $R^{6h'}$ 是乙酰氧基、 $R^{7h'}$ 是羟基、 R^{10h} 、 R^{12h} 和 R^{16h} 都是甲基、 $R^{16h'}$ 和 $R^{17h'}$ 都是氢、 R^{20h} 是甲基、 $R^{20h'}$ 是氢、 $R^{21h'}$ 是羟基、 R^{21h} 和 $R^{22h'}$ 都是氢、 R^{22h} 是甲基的化合物、

R^{2h} 是甲基、 $R^{3h'}$ 是羟基、 R^{5h} 和 $R^{5h'}$ 都是氢、 R^{6h} 是甲基、 $R^{6h'}$ 是羟基、 $R^{7h'}$ 是羟基、 R^{10h} 、 R^{12h} 和 R^{16h} 都是甲基、 $R^{16h'}$ 和 $R^{17h'}$ 都是氢、 R^{20h} 是甲基、 $R^{20h'}$ 是氢、 $R^{21h'}$ 是羟基、 R^{21h} 和 $R^{22h'}$ 都是氢、 R^{22h} 是甲基的化合物、

R^{2h} 是甲基、 $R^{3h'}$ 是羟基、 R^{5h} 和 $R^{5h'}$ 都是氢、 R^{6h} 是甲基、 $R^{6h'}$ 是羟基、 $R^{7h'}$ 是乙酰氧基、 R^{10h} 、 R^{12h} 和 R^{16h} 都是甲基、 $R^{16h'}$ 和 $R^{17h'}$ 都是氢、 R^{20h} 是甲基、 $R^{20h'}$ 是氢、 $R^{21h'}$ 是羟基、 R^{21h} 和 $R^{22h'}$ 都是氢、 R^{22h} 是甲基的化合物、

R^{2h} 是氢、 $R^{3h'}$ 是羟基、 R^{5h} 是氢、 $R^{5h'}$ 是羟基、 R^{6h} 是甲基、 $R^{6h'}$ 是氢、

$R^{7h'}$ 是乙酰氧基、 R^{10h} 、 R^{12h} 和 R^{16h} 都是甲基、 $R^{16h'}$ 和 $R^{17h'}$ 都是氢、 R^{20h} 是甲基、 $R^{20h'}$ 是氢、 $R^{21h'}$ 是羟基、 R^{21h} 和 $R^{22h'}$ 都是氢、 R^{22h} 是甲基的化合物、

R^{2h} 是氢、 $R^{3h'}$ 是羟基、 R^{5h} 、 $R^{5h'}$ 、 R^{6h} 和 $R^{6h'}$ 都是氢、 $R^{7h'}$ 是羟基、 R^{10h} 、 R^{12h} 和 R^{16h} 都是甲基、 $R^{16h'}$ 和 $R^{17h'}$ 都是氢、 R^{20h} 是甲基、 $R^{20h'}$ 是氢、 $R^{21h'}$ 是羟基、 R^{21h} 和 $R^{22h'}$ 都是氢、 R^{22h} 是甲基的化合物、

R^{2h} 是氢、 $R^{3h'}$ 是羟基、 R^{5h} 和 $R^{5h'}$ 是氢、 R^{6h} 和 $R^{6h'}$ 一起表示螺环氧乙烷结构、 $R^{7h'}$ 是乙酰氧基、 R^{10h} 、 R^{12h} 和 R^{16h} 都是甲基、 $R^{16h'}$ 和 $R^{17h'}$ 都是氢、 R^{20h} 是甲基、 $R^{20h'}$ 是氢、 $R^{21h'}$ 是羟基、 R^{21h} 和 $R^{22h'}$ 都是氢、 R^{22h} 是甲基的化合物、

R^{2h} 是氢、 $R^{3h'}$ 是羟基、 R^{5h} 和 $R^{5h'}$ 是氢、 R^{6h} 和 $R^{6h'}$ 可一起表示螺环氧乙烷结构、 $R^{7h'}$ 是羟基、 R^{10h} 、 R^{12h} 和 R^{16h} 都是甲基、 $R^{16h'}$ 和 $R^{17h'}$ 都是氢、 R^{20h} 是甲基、 $R^{20h'}$ 是氢、 $R^{21h'}$ 是羟基、 R^{21h} 和 $R^{22h'}$ 都是氢、 R^{22h} 是甲基的化合物、

R^{2h} 是氢、 $R^{3h'}$ 是羟基、 R^{5h} 和 $R^{5h'}$ 都是氢、 R^{6h} 是甲基、 $R^{6h'}$ 是乙酰氧基、 $R^{7h'}$ 是乙酰氧基、 R^{10h} 、 R^{12h} 和 R^{16h} 都是甲基、 $R^{16h'}$ 和 $R^{17h'}$ 都是氢、 R^{20h} 是甲基、 $R^{20h'}$ 是氢、 $R^{21h'}$ 是羟基、 R^{21h} 和 $R^{22h'}$ 都是氢、 R^{22h} 是甲基的化合物、

R^{2h} 是氢、 $R^{3h'}$ 是羟基、 R^{5h} 和 $R^{5h'}$ 都是氢、 R^{6h} 是甲基、 $R^{6h'}$ 是羟基、 $R^{7h'}$ 是乙酰氧基、 R^{10h} 、 R^{12h} 和 R^{16h} 都是甲基、 $R^{16h'}$ 是羟基、 $R^{17h'}$ 是氢、 R^{20h} 是甲基、 $R^{20h'}$ 是氢、 R^{21h} 和 $R^{21h'}$ 一起表示酮结构、 $R^{22h'}$ 是氢、 R^{22h} 是甲基的化合物、

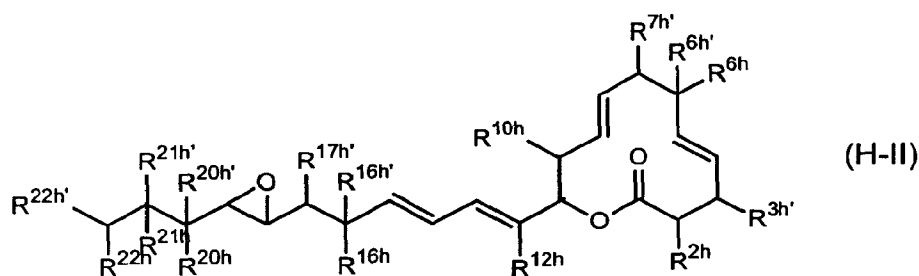
R^{2h} 是氢、 $R^{3h'}$ 是羟基、 R^{5h} 和 $R^{5h'}$ 都是氢、 R^{6h} 是甲基、 $R^{6h'}$ 是羟基、 $R^{7h'}$ 是乙酰氧基、 R^{10h} 、 R^{12h} 和 R^{16h} 都是甲基、 $R^{16h'}$ 和 $R^{17h'}$ 都是氢、 R^{20h} 是甲基、 $R^{20h'}$ 是氢、 R^{21h} 是氢、 $R^{21h'}$ 和 $R^{22h'}$ 都是羟基、 R^{22h} 是甲基的化合物、

R^{2h} 是氢、 $R^{3h'}$ 是羟基、 R^{5h} 是氢、 $R^{5h'}$ 是羟基、 R^{6h} 是甲基、 $R^{6h'}$ 是羟基、 $R^{7h'}$ 是乙酰氧基、 R^{10h} 、 R^{12h} 和 R^{16h} 都是甲基、 $R^{16h'}$ 和 $R^{17h'}$ 都是氢、 R^{20h} 是甲基、 $R^{20h'}$ 是氢、 R^{21h} 是氢、 $R^{21h'}$ 和 $R^{22h'}$ 都是羟基、 R^{22h} 是甲基的化合物、

R^{2h} 是氢、 $R^{3h'}$ 是羟基、 R^{5h} 和 $R^{5h'}$ 都是氢、 R^{6h} 是甲基、 $R^{6h'}$ 是羟基、 $R^{7h'}$ 是羟基、 R^{10h} 和 R^{16h} 都是甲基、 R^{12h} 、 $R^{16h'}$ 和 $R^{17h'}$ 都是氢、 R^{20h} 是甲基、 $R^{20h'}$ 是氢、 $R^{21h'}$ 是羟基、 R^{21h} 和 $R^{22h'}$ 都是氢、 R^{22h} 是甲基的化合物、和

R^{2h} 是氢、 $R^{3h'}$ 是羟基、 R^{5h} 和 $R^{5h'}$ 一起表示酮结构、 R^{6h} 是甲基、 $R^{6h'}$ 是羟基、 $R^{7h'}$ 是乙酰氧基、 R^{10h} 、 R^{12h} 和 R^{16h} 都是甲基、 $R^{16h'}$ 和 $R^{17h'}$ 都是氢、 R^{20h} 是甲基、 $R^{20h'}$ 是氢、 $R^{21h'}$ 是羟基、 R^{21h} 和 $R^{22h'}$ 都是氢、 R^{22h} 是甲基的化合物中的化合物、或其药理学上允许的盐或其水合物。

14.式 (H-II) 表示的化合物、或其药理学上允许的盐或其水合物，



式 (H-II) 中、 R^{2h} 、 R^{6h} 、 R^{10h} 、 R^{12h} 、 R^{16h} 、 R^{20h} 、 R^{21h} 和 R^{22h} 可相同或不同，表示

- (1) 氢、
- (2) 甲基、
- (3) 羟甲基或
- (4) C_{2-8} 酰氧基甲基；

$R^{3h'}$ 、 $R^{6h'}$ 、 $R^{7h'}$ 、 $R^{16h'}$ 、 $R^{17h'}$ 、 $R^{20h'}$ 、 $R^{21h'}$ 和 $R^{22h'}$ 可相同或不同，表示

- (1) 氢、
- (2) 羟基
- (3) 甲氧基或
- (4) C_{2-8} 酰氧基；

进一步、 R^{21h} 和 $R^{21h'}$ 可一起表示酮结构 ($=O$)；进一步、 R^{6h} 和 $R^{6h'}$ 可一起表示螺环氧乙烷结构。

15. 权利要求 14 中记载的式 (H-II) 中、选自

R^{2h} 是氢、 $R^{3h'}$ 是羟基、 R^{6h} 是甲基、 $R^{6h'}$ 是羟基、 $R^{7h'}$ 是乙酰氧基、 R^{10h} 、 R^{12h} 和 R^{16h} 都是甲基、 $R^{16h'}$ 和 $R^{17h'}$ 都是氢、 R^{20h} 是甲基、 $R^{20h'}$ 是氢、 R^{21h} 是羟基、 $R^{21h'}$ 和 $R^{22h'}$ 都是氢、 R^{22h} 是甲基的化合物、

R^{2h} 是氢、 $R^{3h'}$ 是羟基、 R^{6h} 是甲基、 $R^{6h'}$ 是羟基、 $R^{7h'}$ 是羟基、 R^{10h} 、 R^{12h} 和 R^{16h} 都是甲基、 $R^{16h'}$ 和 $R^{17h'}$ 都是氢、 R^{20h} 是甲基、 $R^{20h'}$ 是氢、 R^{21h} 是羟基、 $R^{21h'}$ 和 $R^{22h'}$ 都是氢、 R^{22h} 是甲基的化合物、

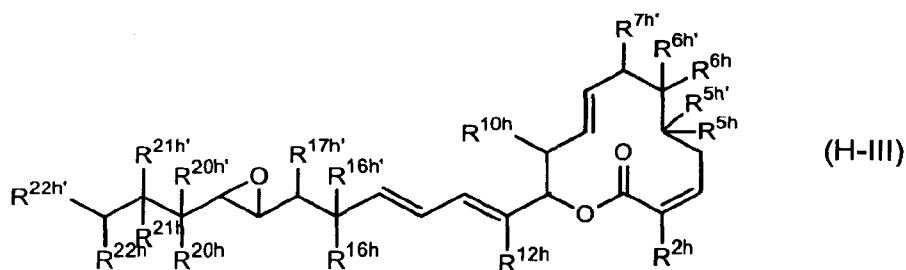
R^{2h} 是氢、 $R^{3h'}$ 是羟基、 R^{6h} 是甲基、 $R^{6h'}$ 是羟基、 $R^{7h'}$ 是乙酰氧基、 R^{10h} 、 R^{12h} 和 R^{16h} 都是甲基、 $R^{16h'}$ 和 $R^{17h'}$ 都是氢、 R^{20h} 是甲基、 $R^{20h'}$ 是氢、 R^{21h} 和 $R^{21h'}$ 一起表示酮结构、 $R^{22h'}$ 是氢、 R^{22h} 是甲基的化合物、

R^{2h} 是氢、 $R^{3h'}$ 是羟基、 R^{6h} 和 $R^{6h'}$ 可一起表示螺环氧乙烷结构、 $R^{7h'}$ 是乙酰氧基、 R^{10h} 、 R^{12h} 和 R^{16h} 都是甲基、 $R^{16h'}$ 和 $R^{17h'}$ 都是氢、 R^{20h} 是甲基、 $R^{20h'}$ 是氢、 R^{21h} 是羟基、 $R^{21h'}$ 和 $R^{22h'}$ 都是氢、 R^{22h} 是甲基的化合物、

R^{2h} 是氢、 $R^{3h'}$ 是羟基、 R^{6h} 是甲基、 $R^{6h'}$ 是乙酰氧基、 $R^{7h'}$ 是乙酰氧基、 R^{10h} 、 R^{12h} 和 R^{16h} 都是甲基、 $R^{16h'}$ 和 $R^{17h'}$ 都是氢、 R^{20h} 是甲基、 $R^{20h'}$ 是氢、 R^{21h} 是羟基、 $R^{21h'}$ 和 $R^{22h'}$ 都是氢、 R^{22h} 是甲基的化合物、和

R^{2h} 是氢、 $R^{3h'}$ 是羟基、 R^{6h} 是甲基、 $R^{6h'}$ 是羟基、 $R^{7h'}$ 是乙酰氧基、 R^{10h} 、 R^{12h} 和 R^{16h} 都是甲基、 $R^{16h'}$ 是氢、 $R^{17h'}$ 是羟基、 R^{20h} 是甲基、 $R^{20h'}$ 是氢、 R^{21h} 是羟基、 $R^{21h'}$ 和 $R^{22h'}$ 都是氢、 R^{22h} 是甲基的化合物中的化合物、或其药理学上允许的盐或其水合物。

16. 式 (H-III) 表示的化合物、或其药理学上允许的盐或其水合物、



式中、 R^{2h} 、 R^{5h} 、 R^{6h} 、 R^{10h} 、 R^{12h} 、 R^{16h} 、 R^{20h} 、 R^{21h} 和 R^{22h} 可相同或不同、

表示

- (1) 氢、
- (2) 甲基、
- (3) 羟甲基、或
- (4) C₂₋₈ 酰氧基甲基；

R^{5h'}、R^{6h'}、R^{7h'}、R^{16h'}、R^{17h'}、R^{20h'}、R^{21h'}和 R^{22h'}可相同或不同，表示

- (1) 氢、
- (2) 羟基
- (3) 甲氧基或
- (4) C₂₋₈ 酰氧基；

进一步、R^{5h}和 R^{5h'}可一起表示酮结构 (=O)；进一步、R^{21h}和 R^{21h'}可一起表示酮结构 (=O)；进一步、R^{6h}和 R^{6h'}可一起表示螺环氧乙烷结构。

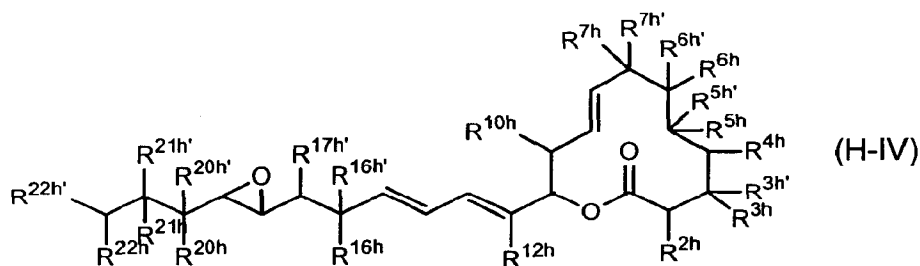
17. 权利要求 16 中记载式 (H-III) 中、选自

R^{2h}是氢、R^{5h}和 R^{5h'}都是氢、R^{6h}是甲基、R^{6h'}是羟基、R^{7h'}是羟基、R^{10h}、R^{12h}和 R^{16h}都是甲基、R^{16h'}和 R^{17h'}都是氢、R^{20h}是甲基、R^{20h'}是氢、R^{21h'}是羟基、R^{21h}和 R^{22h'}都是氢、R^{22h}是甲基的化合物、

R^{2h}是氢、R^{5h}和 R^{5h'}都是氢、R^{6h}是甲基、R^{6h'}是羟基、R^{7h'}是乙酰氧基、R^{10h}、R^{12h}和 R^{16h}都是甲基、R^{16h'}和 R^{17h'}都是氢、R^{20h}是甲基、R^{20h'}是氢、R^{21h'}是乙酰氧基、R^{21h}和 R^{22h'}都是氢、R^{22h}是甲基的化合物、和

R^{2h}是氢、R^{5h}和 R^{5h'}都是氢、R^{6h}是甲基、R^{6h'}是羟基、R^{7h'}是乙酰氧基、R^{10h}、R^{12h}和 R^{16h}都是甲基、R^{16h'}和 R^{17h'}都是氢、R^{20h}是甲基、R^{20h'}是氢、R^{21h'}是羟基、R^{21h}和 R^{22h'}都是氢、R^{22h}是甲基的化合物中的化合物、或其药理学上允许的盐或其水合物。

18. 式 (H-IV) 表示的化合物、或其药理学上允许的盐或其水合物，



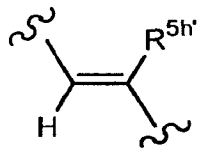
式中、 R^{2h} 、 R^{3h} 、 R^{4h} 、 R^{5h} 、 R^{6h} 、 R^{7h} 、 R^{10h} 、 R^{12h} 、 R^{16h} 、 R^{20h} 、 R^{21h} 和 R^{22h} 可相同或不同，表示

- (1) 氢、
- (2) 甲基、
- (3) 羟甲基、或
- (4) C_{2-8} 酰氧基甲基；

$R^{3h'}$ 、 $R^{5h'}$ 、 $R^{6h'}$ 、 $R^{7h'}$ 、 $R^{16h'}$ 、 $R^{17h'}$ 、 $R^{20h'}$ 、 $R^{21h'}$ 和 $R^{22h'}$ 可相同或不同，表示

- (5) 氢、
- (6) 羟基
- (7) 甲氧基或
- (8) C_{2-8} 酰氧基；

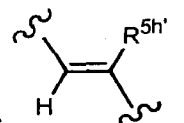
进一步、 R^{3h} 和 $R^{3h'}$ 可一起表示酮结构 ($=O$)；进一步、 R^{5h} 和 $R^{5h'}$ 可一起表示酮结构 ($=O$)；进一步、 R^{7h} 和 $R^{7h'}$ 可一起表示酮结构 ($=O$)；进一步、 R^{21h} 和 $R^{21h'}$ 可一起表示酮结构 ($=O$)；进一步、 R^{4h} 和 R^{5h} 可形



成单键表示；进一步 R^{6h} 和 $R^{6h'}$ 可一起表示螺环氧乙烷结构；条件是、包括权利要求 1 中记载的限定项 1、2 和 3。

19. 权利要求 18 中记载的式 (H-IV) 中，选自

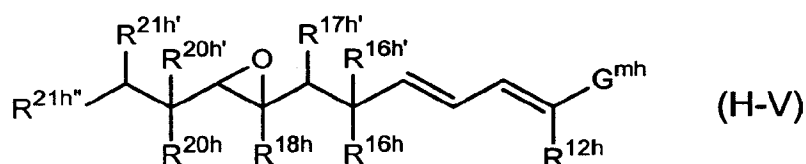
R^{2h} 是氢、 R^{3h} 和 $R^{3h'}$ 一起表示酮结构、 R^{4h} 和 R^{5h} 形成单键表示



$R^{5h'}$ 是氢、 R^{6h} 是甲基、 $R^{6h'}$ 是羟基、 R^{7h} 是氢、 $R^{7h'}$ 是乙酰氧基、 R^{10h} 、 R^{12h} 和 R^{16h} 都是甲基、 $R^{16h'}$ 和 $R^{17h'}$ 都是氢、 R^{20h} 是甲基、 $R^{20h'}$ 是氢、 $R^{21h'}$ 是羟基、 R^{21h} 和 $R^{22h'}$ 都是氢、 R^{22h} 是甲基的化合物、和

R^{2h} 是氢、 R^{3h} 是氢、 $R^{3h'}$ 是羟基、 R^{4h} 、 R^{5h} 和 $R^{5h'}$ 都是氢、 R^{6h} 是甲基、 $R^{6h'}$ 是羟基、 R^{7h} 和 $R^{7h'}$ 可一起表示酮结构、 R^{10h} 、 R^{12h} 和 R^{16h} 都是甲基、 $R^{16h'}$ 和 $R^{17h'}$ 都是氢、 R^{20h} 是甲基、 $R^{20h'}$ 是氢、 $R^{21h'}$ 是羟基、 R^{21h} 和 $R^{22h'}$ 都是氢、 R^{22h} 是甲基的化合物中的化合物、或其药理学上允许的盐或其水合物。

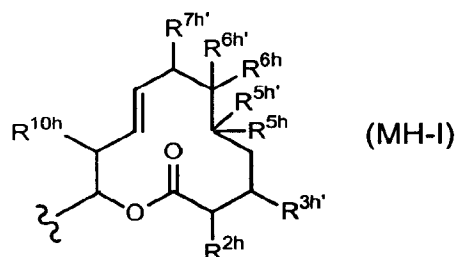
20. 式 (H-V) 表示的化合物、或其药理学上允许的盐或其水合物,



式 (H-V) 中、 R^{12h} 、 R^{16h} 、 $R^{16h'}$ 、 $R^{17h'}$ 、 R^{20h} 、 $R^{20h'}$ 和 $R^{21h'}$ 与式 (H-I) 的定义相同； R^{18h} 表示氢或甲基；

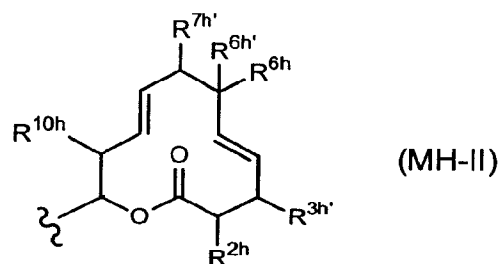
$R^{21h''}$ 表示氢、甲基或乙基； G^{mh} 表示

(1) 式



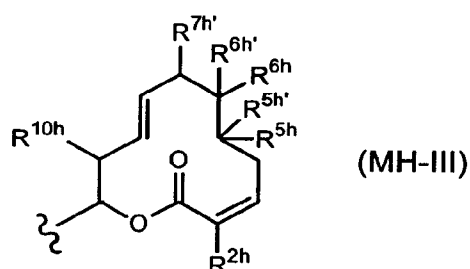
(式中、 R^{2h} 、 $R^{3h'}$ 、 R^{5h} 、 $R^{5h'}$ 、 R^{6h} 、 $R^{6h'}$ 、 $R^{7h'}$ 和 R^{10h} 与权利要求 12 的式 (H-I) 的定义相同)、

(2) 式



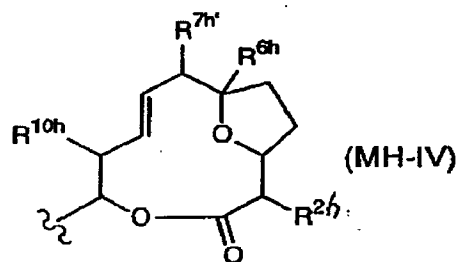
(式中、 R^{2h} 、 $R^{3h'}$ 、 R^{6h} 、 $R^{6h'}$ 、 $R^{7h'}$ 和 R^{10h} 与权利要求14的式(H-II)的定义相同)

(3) 式



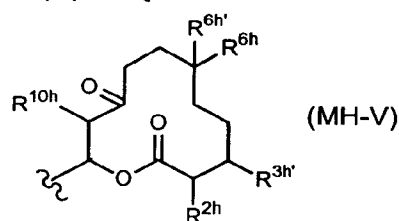
(式中、 R^{2h} 、 R^{5h} 、 $R^{5h'}$ 、 R^{6h} 、 $R^{6h'}$ 、 $R^{7h'}$ 和 R^{10h} 与权利要求16的式(H-III)的定义相同)、

(4) 式



(式中、 R^{2h} 、 R^{6h} 、 $R^{7h'}$ 和 R^{10h} 与权利要求12的(式H-I)的定义相同)、
或

(5) 式



(式中、 R^{2h} 、 $R^{3h'}$ 、 R^{6h} 、 $R^{6h'}$ 和 R^{10h} 与权利要求12的式(H-I)的定义相同)；条件是、包括权利要求1中记载的限定项1、2和3。

21.权利要求20中记载的式(H-V)中、选自

G^{mh} 由式(MH-I)表示、 R^{2h} 是氢、 $R^{3h'}$ 是羟基、 R^{5h} 和 $R^{5h'}$ 都是氢、 R^{6h} 是甲基、 $R^{6h'}$ 是羟基、 $R^{7h'}$ 是乙酰氧基、 R^{10h} 、 R^{12h} 和 R^{16h} 都是甲基、 $R^{16h'}$ 、 $R^{17h'}$ 和 R^{18h} 都是氢、 R^{20h} 、 $R^{21h'}$ 和 $R^{21h''}$ 都是氢、 $R^{20h'}$ 是羟基的化合物、

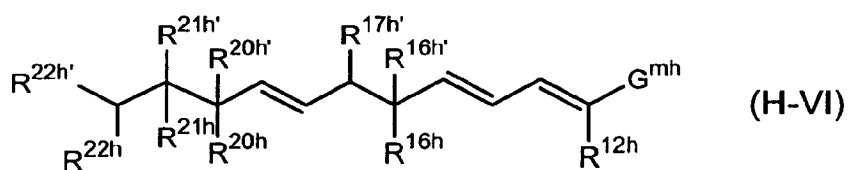
G^{mh} 由式(MH-I)表示、 R^{2h} 是氢、 $R^{3h'}$ 是羟基、 R^{5h} 和 $R^{5h'}$ 都是氢、 R^{6h} 是甲基、 $R^{6h'}$ 是羟基、 $R^{7h'}$ 是乙酰氧基、 R^{10h} 、 R^{12h} 和 R^{16h} 都是甲基、 $R^{16h'}$ 是氢、 $R^{17h'}$ 是羟基、 R^{18h} 、 R^{20h} 、 $R^{20h'}$ 、 $R^{21h'}$ 和 $R^{21h''}$ 都是氢的化合物、

G^{mh} 由式(MH-I)表示、 R^{2h} 是氢、 $R^{3h'}$ 是羟基、 R^{5h} 和 $R^{5h'}$ 都是氢、 R^{6h} 是甲基、 $R^{6h'}$ 是羟基、 $R^{7h'}$ 是乙酰氧基、 R^{10h} 、 R^{12h} 和 R^{16h} 都是甲基、 $R^{16h'}$ 是羟基、 $R^{17h'}$ 和 R^{18h} 、 R^{20h} 、 $R^{20h'}$ 、 $R^{21h'}$ 和 $R^{21h''}$ 都是氢的化合物、

G^{mh} 由式(MH-I)表示、 R^{2h} 是氢、 $R^{3h'}$ 是羟基、 R^{5h} 和 $R^{5h'}$ 都是氢、 R^{6h} 是甲基、 $R^{6h'}$ 是羟基、 $R^{7h'}$ 是乙酰氧基、 R^{10h} 、 R^{12h} 和 R^{16h} 都是甲基、 $R^{16h'}$ 是氢、 $R^{17h'}$ 是羟基、 R^{18h} 是甲基、 R^{20h} 、 $R^{20h'}$ 、 $R^{21h'}$ 和 $R^{21h''}$ 都是氢的化合物、和

G^{mh} 由式(MH-V)表示、 R^{2h} 是氢、 $R^{3h'}$ 是羟基、 R^{6h} 是甲基、 $R^{6h'}$ 是羟基、 R^{10h} 、 R^{12h} 和 R^{16h} 都是甲基、 $R^{16h'}$ 、 $R^{17h'}$ 、 R^{18h} 和 $R^{20h'}$ 都是氢、 R^{20h} 是甲基、 $R^{21h'}$ 是羟基、 $R^{21h''}$ 是乙基的化合物中的化合物、或其药理学上允许的盐或其水合物。

22.式(H-VI)表示的化合物、或其药理学上允许的盐或其水合物、



式中、 R^{12h} 、 R^{16h} 、 $R^{16h'}$ 、 $R^{17h'}$ 、 R^{20h} 、 $R^{20h'}$ 、 R^{21h} 、 $R^{21h'}$ 、 R^{22h} 和 $R^{22h'}$ 与

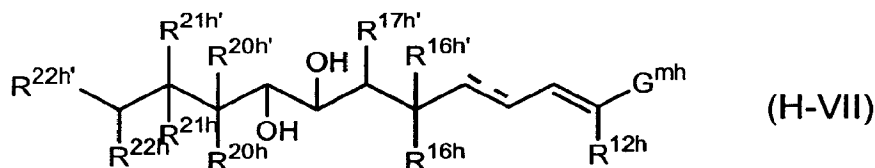
式 (H-I) 的定义相同; G^{mh} 与式 (H-V) 的定义相同。

23. 权利要求 22 中记载的式 (H-VI) 中, 选自

G^{mh} 由式 (MH-I) 表示、 R^{2h} 是氢、 $R^{3h'}$ 是羟基、 R^{5h} 和 $R^{5h'}$ 都是氢、 R^{6h} 是甲基、 $R^{6h'}$ 是羟基、 $R^{7h'}$ 是乙酰氧基、 R^{10h} 、 R^{12h} 和 R^{16h} 都是甲基、 $R^{16h'}$ 和 $R^{17h'}$ 都是氢、 R^{20h} 是甲基、 $R^{20h'}$ 和 R^{21h} 都是氢、 $R^{21h'}$ 和 $R^{22h'}$ 都是羟基、和 R^{22h} 是甲基的化合物、和

G^{mh} 由式 (MH-I) 表示、 R^{2h} 是氢、 $R^{3h'}$ 是羟基、 R^{5h} 和 $R^{5h'}$ 都是氢、 R^{6h} 是甲基、 $R^{6h'}$ 是羟基、 $R^{7h'}$ 是乙酰氧基、 R^{10h} 、 R^{12h} 和 R^{16h} 都是甲基、 $R^{16h'}$ 和 $R^{17h'}$ 都是氢、 R^{20h} 是甲基、 $R^{20h'}$ 、 R^{21h} 和 $R^{22h'}$ 都是氢、 $R^{21h'}$ 是羟基、和 R^{22h} 是甲基的化合物中的化合物、或其药理学上允许的盐或其水合物。

24. 式 (H-VII) 表示的化合物、或其药理学上允许的盐或其水合物,



式中、 G^{mh} 与式 (H-V) 的定义相同; \equiv 表示单键或双键; R^{12h} 、 R^{16h} 、 $R^{16h'}$ 、 $R^{17h'}$ 、 R^{20h} 、 $R^{20h'}$ 、 R^{21h} 、 $R^{21h'}$ 、 R^{22h} 和 $R^{22h'}$ 与权利要求 12 的式 (H-I) 的定义相同。

25. 权利要求 24 中记载的式 (H-VII) 中, 选自

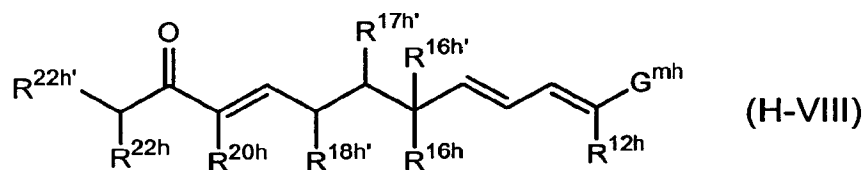
G^{mh} 由式 (MH-I) 表示、 \equiv 表示双键、 R^{2h} 是氢、 $R^{3h'}$ 是羟基、 R^{5h} 和 $R^{5h'}$ 都是氢、 R^{6h} 是甲基、 $R^{6h'}$ 是羟基、 $R^{7h'}$ 是乙酰氧基、 R^{10h} 、 R^{12h} 和 R^{16h} 都是甲基、 $R^{16h'}$ 和 $R^{17h'}$ 都是氢、 R^{20h} 是甲基、 $R^{20h'}$ 、 R^{21h} 和 $R^{22h'}$ 都是氢、 $R^{21h'}$ 是羟基和 R^{22h} 是甲基的化合物、

G^{mh} 由式 (MH-I) 表示、 \equiv 表示单键、 R^{2h} 是氢、 $R^{3h'}$ 是羟基、 R^{5h} 和 $R^{5h'}$ 都是氢、 R^{6h} 是甲基、 $R^{6h'}$ 是羟基、 $R^{7h'}$ 是乙酰氧基、 R^{10h} 、 R^{12h} 和 R^{16h}

都是甲基、 $R^{16h'}$ 和 $R^{17h'}$ 都是氢、 R^{20h} 是甲基、 $R^{20h'}$ 、 R^{21h} 和 $R^{22h'}$ 都是氢、 $R^{21h'}$ 是羟基和 R^{22h} 是甲基的化合物和

G^{mh} 由式(MH-II)表示、 \equiv 表示双键、 R^{2h} 是氢、 $R^{3h'}$ 是羟基、 R^{6h} 是甲基、 $R^{6h'}$ 是羟基、 $R^{7h'}$ 是乙酰氧基、 R^{10h} 、 R^{12h} 和 R^{16h} 都是甲基、 $R^{16h'}$ 和 $R^{17h'}$ 都是氢、 R^{20h} 是甲基、 $R^{20h'}$ 、 R^{21h} 和 $R^{22h'}$ 都是氢、 $R^{21h'}$ 是羟基、和 R^{22h} 是甲基的化合物中的化合物、或其药理学上允许的盐或其水合物。

26.式(H-VIII)表示的化合物、或其药理学上允许的盐或其水合物,



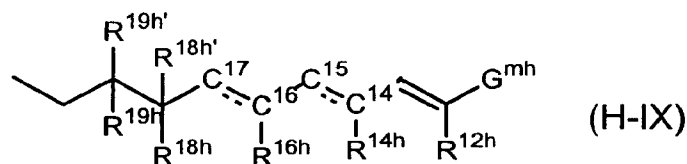
式中、 G^{mh} 、 R^{12h} 、 R^{16h} 、 $R^{16h'}$ 、 $R^{17h'}$ 、 R^{20h} 、 R^{22h} 和 $R^{22h'}$ 与权利要求12的式(H-I)的定义相同； $R^{18h'}$ 表示氢或羟基。

27.权利要求26中记载的式(H-VIII)中、选自

G^{mh} 由式(MH-I)表示、 R^{2h} 是氢、 $R^{3h'}$ 是羟基、 R^{5h} 和 $R^{5h'}$ 都是氢、 R^{6h} 是甲基、 $R^{6h'}$ 是羟基、 $R^{7h'}$ 是乙酰氧基、 R^{10h} 、 R^{12h} 和 R^{16h} 都是甲基、 $R^{16h'}$ 和 $R^{17h'}$ 都是氢、 $R^{18h'}$ 是羟基、 R^{20h} 是甲基、 $R^{22h'}$ 是羟基、和 R^{22h} 是甲基的化合物、和

G^{mh} 由式(MH-I)表示、 R^{2h} 是氢、 $R^{3h'}$ 是羟基、 R^{5h} 和 $R^{5h'}$ 都是氢、 R^{6h} 是甲基、 $R^{6h'}$ 是羟基、 $R^{7h'}$ 是乙酰氧基、 R^{10h} 、 R^{12h} 和 R^{16h} 都是甲基、 $R^{16h'}$ 和 $R^{17h'}$ 都是氢、 $R^{18h'}$ 是羟基、 R^{20h} 是甲基、 $R^{22h'}$ 是氢、和 R^{22h} 是甲基的化合物中的化合物、或其药理学上允许的盐或其水合物。

28.式(H-IX)表示的化合物、或其药理学上允许的盐或其水合物,



式中、 G^{mh} 与式H-V的定义相同； $C^{14}=C^{15}$ 和 $C^{16}=C^{17}$ 可相同或不同，表示单键或双键； R^{12h} 、 R^{16h} 、 R^{18h} 与式(H-V)定义相同； R^{14h} 表示氢或甲基； $R^{18h'}$ 表示氢或羟基； R^{19h} 和 $R^{19h'}$ は(1)相同或不同，表示氢、甲基或羟基、或(2) R^{19h} 和 $R^{19h'}$ 可一起表示酮结构(=O)。

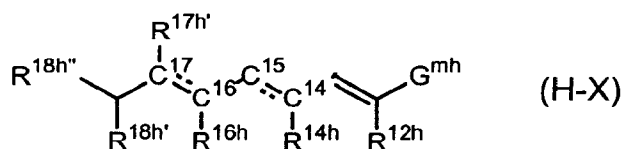
29.权利要求28中记载的式(H-IX)中，选自

G^{mh} 由式(MH-I)表示、 $C^{14}=C^{15}$ 是双键、 $C^{16}=C^{17}$ 是单键、 R^{2h} 是氢、 $R^{3h'}$ 是羟基、 R^{5h} 和 $R^{5h'}$ 都是氢、 R^{6h} 是甲基、 $R^{6h'}$ 是羟基、 $R^{7h'}$ 是乙酰氧基、 R^{10h} 、 R^{12h} 和 R^{16h} 都是甲基、 R^{14h} 和 R^{18h} 和 R^{19h} 都是氢、和 $R^{18h'}$ 和 $R^{19h'}$ 都是羟基的化合物、

G^{mh} 由式(MH-I)表示、 $C^{14}=C^{15}$ 是单键、 $C^{16}=C^{17}$ 是双键、 R^{2h} 是氢、 $R^{3h'}$ 是羟基、 R^{5h} 和 $R^{5h'}$ 都是氢、 R^{6h} 是甲基、 $R^{6h'}$ 是羟基、 $R^{7h'}$ 是乙酰氧基、 R^{10h} 和 R^{14h} 都是甲基、 R^{12h} 和 R^{16h} 都是氢、 R^{18h} 是甲基、 $R^{18h'}$ 是羟基、 R^{19h} 和 $R^{19h'}$ 一起表示酮结构的化合物、和

G^{mh} 由式(MH-I)表示、 $C^{14}=C^{15}$ 是单键、 $C^{16}=C^{17}$ 是双键、 R^{2h} 是氢、 $R^{3h'}$ 是羟基、 R^{5h} 和 $R^{5h'}$ 都是氢、 R^{6h} 是甲基、 $R^{6h'}$ 是羟基、 $R^{7h'}$ 是乙酰氧基、 R^{10h} 和 R^{14h} 都是甲基、 R^{12h} 和 R^{16h} 都是氢、 R^{18h} 是甲基、 $R^{18h'}$ 是羟基、 R^{19h} 是氢、 $R^{19h'}$ 是羟基的化合物中的化合物、或其药理学上允许的盐或其水合物。

30.式(H-X)表示的化合物、或其药理学上允许的盐或其水合物，



式中、 G^{mh} 、 R^{16h} 、 $R^{17h'}$ 与式(H-V)定义相同； R^{14h} 表示氢或甲基； $C^{14}=C^{15}$ 和 $C^{16}=C^{17}$ 可相同或不同表示单键或双键； $R^{18h'}$ 是氢或羟基； $R^{18h''}$ 表示(1)甲基或(2)式(R-F)。

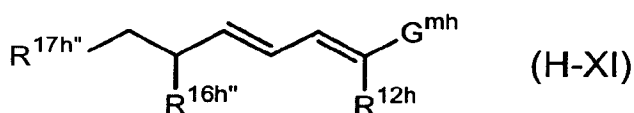
31.权利要求 30 中记载的式(H-X)中,选自

G^{mh} 由式(MH-I)表示、 $R^{18h''}$ 由式(R-F)表示、 $C^{14}=C^{15}$ 是双键、 $C^{16}=C^{17}$ 是单键、 R^{2h} 是氢、 $R^{3h'}$ 是羟基、 R^{5h} 和 $R^{5h'}$ 都是氢、 R^{6h} 是甲基、 $R^{6h'}$ 是羟基、 $R^{7h'}$ 是乙酰氧基、 R^{10h} 、 R^{12h} 和 R^{16h} 都是甲基、 R^{14h} 和 $R^{17h'}$ 都是氢、 $R^{18h'}$ 是羟基、 R^{f3a} 和 R^{f5} 都是甲基、 R^{f3b} 和 R^{f4b} 都是氢、 R^{f4a} 是羟基的化合物、

G^{mh} 由式(MH-I)表示、 $C^{14}=C^{15}$ 是单键、 $C^{16}=C^{17}$ 是双键、 R^{2h} 是氢、 $R^{3h'}$ 是羟基、 R^{5h} 和 $R^{5h'}$ 都是氢、 R^{6h} 是甲基、 $R^{6h'}$ 是羟基、 $R^{7h'}$ 是乙酰氧基、 R^{10h} 和 R^{14h} 都是甲基、 R^{12h} 和 R^{16h} 和 $R^{17h'}$ 都是氢、 $R^{18h'}$ 是羟基、 $R^{18h''}$ 是甲基的化合物、和

G^{mh} 由式(MH-I)表示、 $C^{14}=C^{15}$ 是双键、 $C^{16}=C^{17}$ 是单键、 R^{2h} 是氢、 $R^{3h'}$ 是羟基、 R^{5h} 和 $R^{5h'}$ 都是氢、 R^{6h} 是甲基、 $R^{6h'}$ 是羟基、 $R^{7h'}$ 是乙酰氧基、 R^{10h} 、 R^{12h} 和 R^{16h} 都是甲基、 R^{14h} 和 $R^{18h'}$ 都是氢、 $R^{17h'}$ 是羟基、 $R^{18h''}$ 是甲基的化合物中的化合物、或其药理学上允许的盐或其水合物。

32.式(H-XI)表示的化合物、或其药理学上允许的盐或其水合物,



式中、 G^{mh} 和 R^{12h} 与式(H-V)的定义相同； $R^{16h''}$ 表示氢、甲基或羟基； $R^{17h''}$ 表示(1)氢、或(2)式(R-F)。

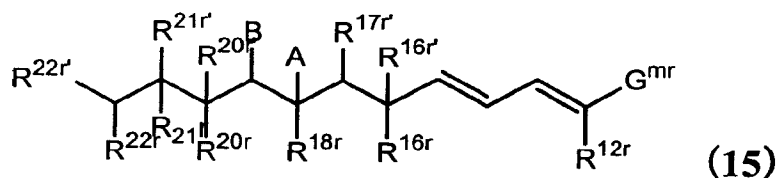
33.权利要求 32 中记载的式(H-XI)中,选自

G^{mh} 由式(MH-I)表示、 $R^{17h''}$ 由式(R-F)表示、 R^{2h} 是氢、 $R^{3h'}$ 是羟基、

R^{5h} 和 $R^{5h'}$ 都是氢、 R^{6h} 是甲基、 $R^{6h'}$ 是羟基、 $R^{7h'}$ 是乙酰氧基、 R^{10h} 、 R^{12h} 和 $R^{16h''}$ 都是甲基、 R^{f3a} 和 R^{f4a} 都是羟基、 R^{f3b} 是氢、 R^{f4b} 是甲基、 R^{f5} 是乙基的化合物、和

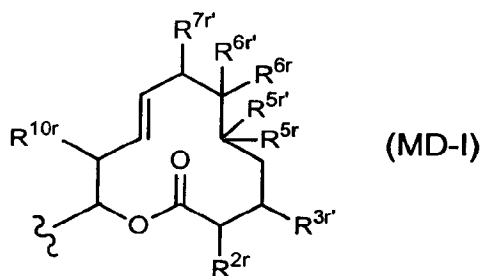
G^{mh} 由式 (MH-I) 表示、 R^{2h} 是氢、 $R^{3h'}$ 是羟基、 R^{5h} 和 $R^{5h'}$ 和 $R^{6h'}$ 都是氢、 R^{6h} 是甲基、 $R^{7h'}$ 是乙酰氧基、 R^{10h} 和 R^{12h} 都是甲基、 $R^{16h''}$ 是羟基、 $R^{17h''}$ 是氢的化合物中的化合物、或其药理学上允许的盐或其水合物。

34. 式 (15) 表示的化合物、或其药理学上允许的盐或其水合物、



式 (15) 中、 G^{mr} 表示、

(1) 式



[式中、 R^{2r} 、 R^{3r} 、 R^{5r} 、 $R^{5r'}$ 、 R^{6r} 、 $R^{6r'}$ 、 R^{7r} 和 R^{10r} 可相同或不同，表示

1) 氢、

2) 可具有取代基的甲基

3) $-OR^H$ (式中、 R^H 表示①氢、②甲基或③乙酰基)

4) $-OR^D$ {式中、 R^D 表示分别可具有取代基的

① C_{1-22} 烷基 (条件是、甲基时必须具有取代基)

② $-CH_2Ar$ 、

- ③ C_{3-22} 酰基、
- ④ C_{3-22} 不饱和酰基、
- ⑤ $-COR^{co}$ 、
- ⑥ C_{1-22} 烷基磺酰基、
- ⑦ 苯磺酰基 或
- ⑧ $-\text{SiR}^{s1}\text{R}^{s2}\text{R}^{s3}\}$

5) 卤素 或

6) 由 $-\text{R}^M-\text{NR}^{N1}\text{R}^{N2}$ 表示

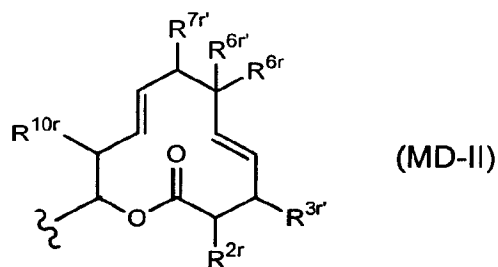
(Ar 、 R^{co} 、 R^{s1} 、 R^{s2} 、 R^{s3} 、 R^M 、 R^{N1} 、 R^{N2} 与权利要求 2 的式 5 的定义相同)；

进一步、 R^{5r} 和 $\text{R}^{5r'}$ 可一起表示酮结构；

进一步、 R^{6r} 和 $\text{R}^{6r'}$ 可一起表示螺环氧乙烷结构或挂亚甲基结构；

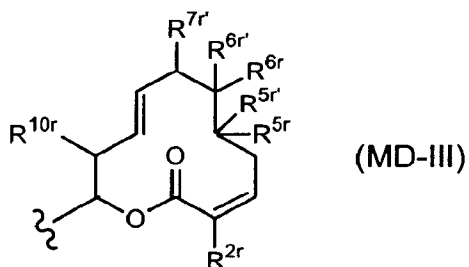
进一步、 R^{6r} 和 $\text{R}^{6r'}$ 的任意一方和 $\text{R}^{7r'}$ 可一起表示 1, 3-二氧杂环戊烷]、

(2) 式



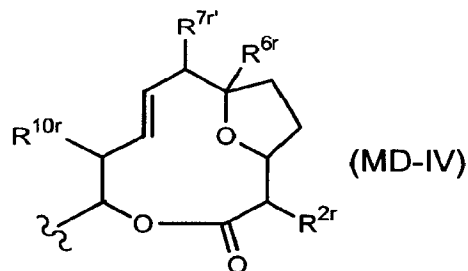
(式中、 R^{2r} 、 R^{3r} 、 R^{6r} 、 $\text{R}^{6r'}$ 、 R^{7r} 和 R^{10r} 与上述定义相同)、

(3) 式



(式中、 R^{2r} 、 R^{5r} 、 $R^{5r'}$ 、 R^{6r} 、 $R^{6r'}$ 、 $R^{7r'}$ 和 R^{10r} 与上述定义相同)、

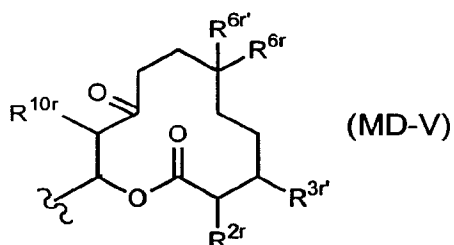
(4) 式



(式中、 R^{2r} 、 R^{6r} 、 $R^{7r'}$ 和 R^{10r} 与上述定义相同)

或

(5) 式



(式中、 R^{2r} 、 $R^{3r'}$ 、 R^{6r} 、 $R^{6r'}$ 和 R^{10r} 与上述定义相同)；

R^{12r} 、 R^{16r} 、 $R^{16r'}$ 、 $R^{17r'}$ 、 R^{18r} 、 R^{20r} 、 $R^{20r'}$ 、 R^{21r} 、 $R^{21r'}$ 、 R^{22r} 和 $R^{22r'}$ 可相同或不同，表示

- 1) 氢、
- 2) 可被取代的甲基
- 3) $-OR^H$ (式中、 R^H 表示①氢、②甲基或③乙酰基) 或
- 4) $-OR^D$ {式中、 R^D 表示分别可具有取代基的
 - ① C_{1-22} 烷基 (条件是、甲基时必须具有取代基)
 - ② $-CH_2Ar$ 、
 - ③ C_{3-22} 酰基、
 - ④ C_{3-22} 不饱和酰基、

⑤-COR^{co}、

⑥C₁₋₂₂烷基磺酰基、

⑦苯磺酰基 或

⑧-SiR^{s1}R^{s2}R^{s3}}

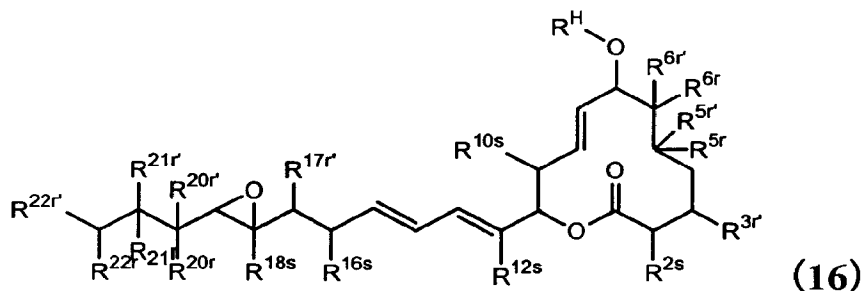
5) 卤素 或

6) 由-R^M-NR^{N1}R^{N2}表示 (Ar、R^{co}、R^{s1}、R^{s2}、R^{s3}、R^M、R^{N1}、R^{N2}与权利要求 2 的式 5 的定义相同)；

进一步 R^{21r}和 R^{21r'}可一起表示①酮结构 (=O) 或肟结构 (=NOR^{ox}:式中 R^{ox}与权利要求 2 的式 5 的定义相同)；

A 和 B 之一是 1) 卤素或 2) 分别可具有取代基的①烷基磺酰氧基或②苯磺酰氧基或③C₁₋₂₂烷氧基时、另一个是 1) 羟基或 2) 分别可具有取代基的①C₁₋₂₂烷氧基或②C₂₋₂₂酰氧基。

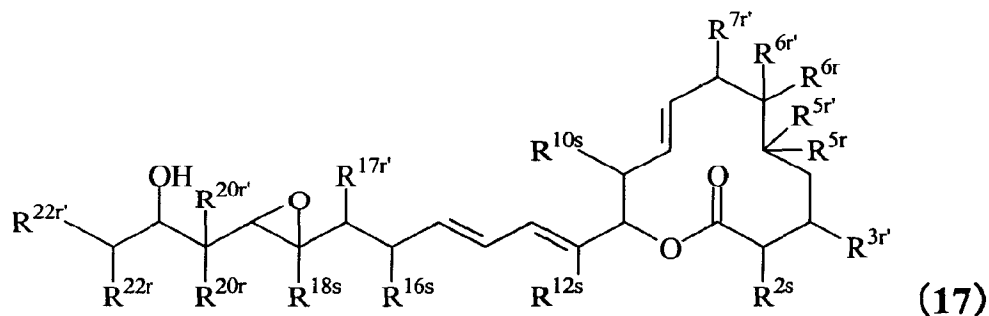
35.式 (16) 表示的化合物、或其药理学上允许的盐或其水合物，



式 (16) 中、R^{3r}、R^{5r}、R^{5r'}、R^{6r}、R^{6r'}、R^H、R^{17r}、R^{20r}、R^{20r'}、R^{21r}、R^{21r'}、R^{22r}和 R^{22r'}与式 15 的定义相同；

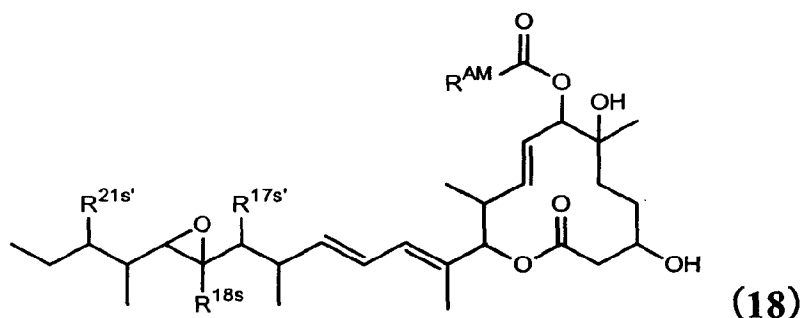
R^{2s}、R^{10s}、R^{12s}、R^{16s}、和 R^{18s}可相同或不同，表示氢或甲基；条件是、包括权利要求 1 中记载的限定项 3。

36.式 (17) 表示的化合物、或其药理学上允许的盐或其水合物，



式 (17) 中、 R^{3r} 、 R^{5r} 、 $R^{5r'}$ 、 R^{6r} 、 $R^{6r'}$ 、 R^{7r} 、 $R^{17r'}$ 、 R^{20r} 、 $R^{20r'}$ 、 R^{22r} 和 $R^{22r'}$ 与权利要求 34 的式 15 的定义相同； R^{2s} 、 R^{10s} 、 R^{12s} 、 R^{16s} 和 R^{18s} 与权利要求 35 的式 16 的定义相同、条件是、包含权利要求 1 中记载的限定项 3。

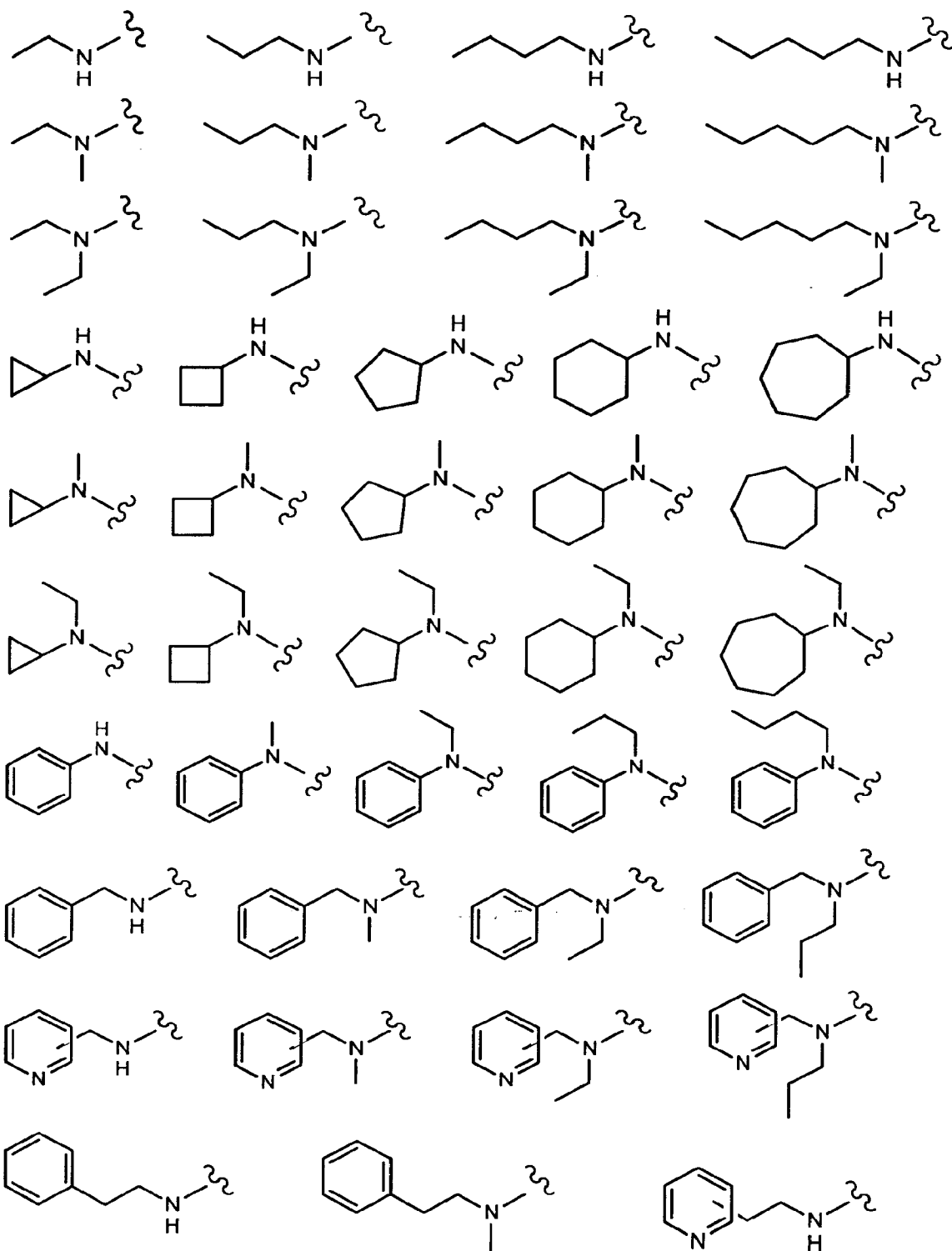
37. 式 (18) 表示的化合物、或其药理学上允许的盐或其水合物，



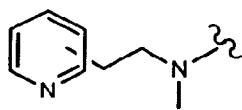
式 (18) 中、 $R^{17s'}$ 表示氢或羟基； R^{18s} 表示氢或甲基； $R^{21s'}$ 表示羟基或甲氧基； R^{AM} 表示 $-NR^{am1}R^{am2}$

[式中 R^{am1} 和 R^{am2} (1) 相同或不同，表示 1) 氢、或 2) 分别可具有取代基的① C_{1-22} 烷基、② C_{3-8} 环烷基、③不饱和 C_{3-22} 烷基、④ C_{2-22} 酰基、⑤不饱和 C_{3-22} 酰基、⑥ C_{6-14} 芳基、⑦ C_{3-8} 环烯基、⑧5~14 员环杂芳基、⑨芳烷基、⑩杂芳烷基、⑪ C_{1-22} 烷基磺酰基、⑫苯磺酰基、⑬氮杂环丁烷-2-基、⑭吡咯烷-3-基、⑮哌嗪-4-基或⑯高哌嗪-4-基、或 (2) $NR^{am1}R^{am2}$ 可一起表示可具有取代基的 3~14 员环的含氮非芳香族杂环。]

38.权利要求 37 中记载的式 (18) 中、选自

(1) R^{AM} 表示、

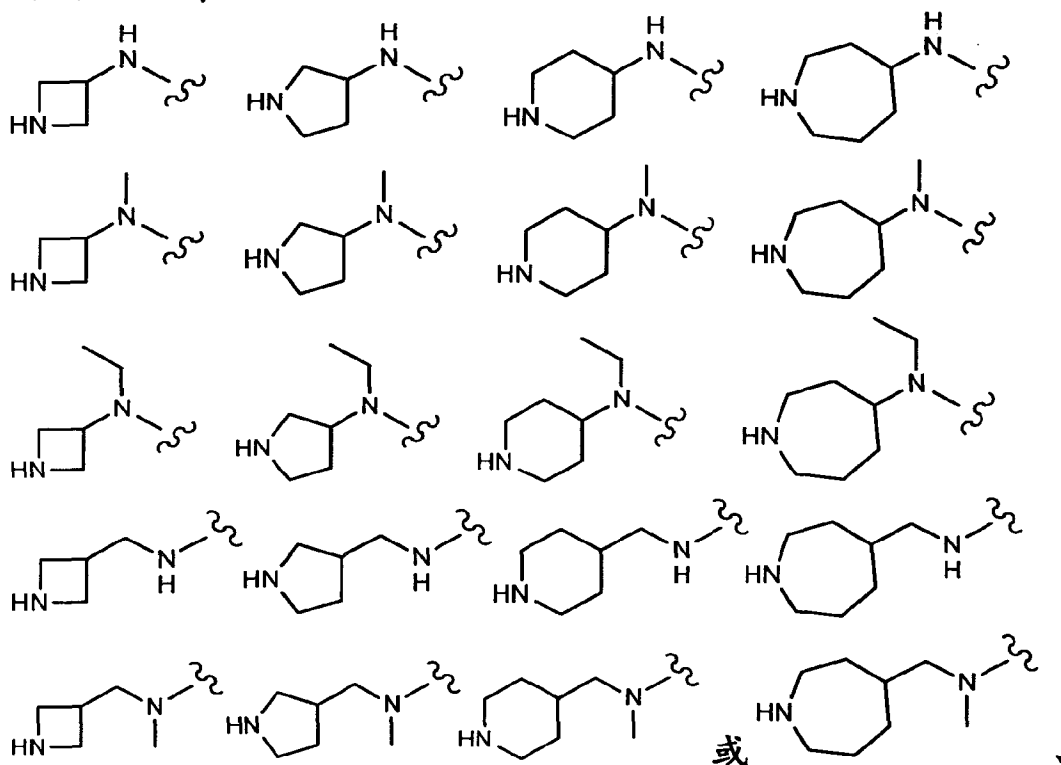
或



、进一步可具有 1~4 个选自羟基、氨基、N-甲基氨基、

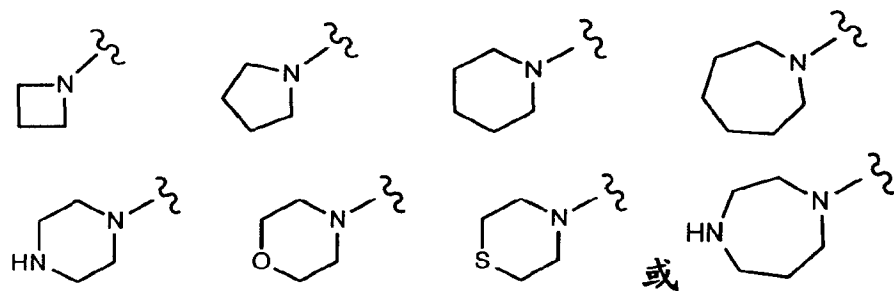
N-乙基氨基、N, N-二甲基氨基、N, N-二乙基氨基、N-乙基-N-甲基氨基、氮杂环丁烷-1-基、吡咯烷-1-基、哌啶-1-基、吗啉-1-基、硫代吗啉-1-基、哌嗪-1-基、4-甲基哌嗪-1-基、4-乙基哌嗪-1-基、N- (2-羟基乙基) 氨基、N- (3-羟丙基) 氨基、N- (2-羟基乙基) -N-甲基氨基、N- (3-羟丙基) -N-甲基氨基、N- (2-羟基乙基) -N-乙基氨基、或 N- (3-羟丙基) -N-乙基氨基的取代基的化合物、

(2) R^{AM} 表示



进一步可具有 1~4 个选自甲基、乙基、正丙基、羟基、羟甲基、2-羟基乙基、3-羟丙基的取代基的化合物、和

(3) R^{AM} 表示、

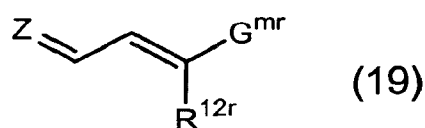


个选自、

、进一步可具有 1~2

甲基、乙基、正丙基、羟基、羟甲基、2-羟基乙基、3-羟丙基、氨基、N-甲基氨基、N-乙基氨基、N, N-二甲基氨基、N, N-二乙基氨基、N-乙基-N-甲基氨基、氮杂环丁烷-1-基、吡咯烷-1-基、哌啶-1-基、吗啉-1-基、硫代吗啉-1-基的取代基的化合物的化合物、或其药理学上允许的盐或其水合物。

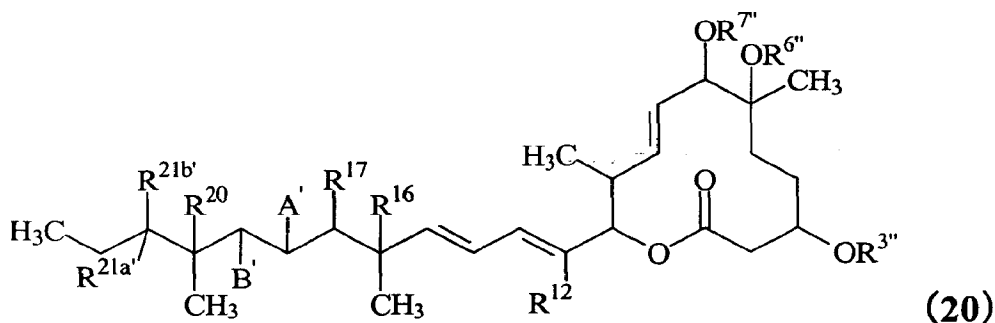
39.式 (19) 表示的化合物、或其药理学上允许的盐或其水合物,



式中、 G^{mr} 和 R^{12r} 与权利要求 34 的式 (15) 的定义相同; Z 表示氧或式

$\text{R}^{\text{Z}}-\text{CH}=\text{CH}-$ {式中、 R^{Z} 表示 (1) 氢或 (2) 可具有取代基和环氧结构的 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 链烯基或 C_{1-8} 炔基}。

40.式 (20) 表示的化合物、或其药理学上允许的盐或其水合物,



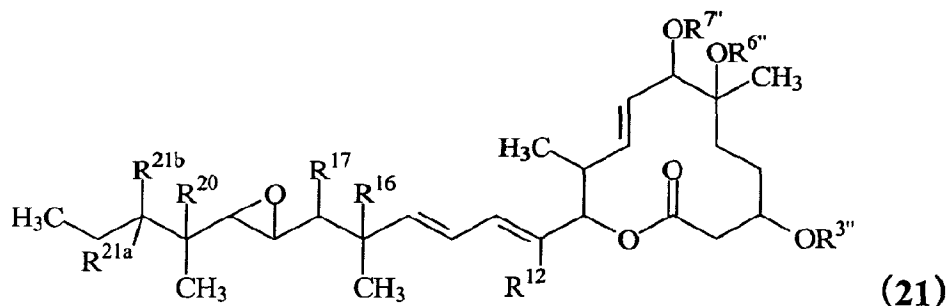
式 (20) 中、 A' 、 B' 与氧连接一起表示环氧结构、或任一方是羟基且另一个是氯、溴、羟基、甲氧基中的任一个; $\text{R}^{\text{21a'}}$ 、 $\text{R}^{\text{21b'}}$ 与氧连接一起表示酮结构、或任意一方是氢且另一方表示羟基、甲氧基、 $-\text{OR}^{\text{m}}$ 中的任一个; $\text{R}^{\text{3''}}$ 、 $\text{R}^{\text{6''}}$ 、 $\text{R}^{\text{7''}}$ 可相同或不同, 表示氢、乙酰基、 $-\text{R}^{\text{m}}$; R^{16} 、 R^{17} 、 R^{20} 可相同或不同, 表示氢、羟基、 $-\text{OR}^{\text{m}}$; R^{12} 表示甲基、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OR}^{\text{m}}$,

[这里、 R^m 表示 C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_8 酰基、 $R^{bn}CH_2$ 、 $R^{bn}CO$ 、 $R^{n1}R^{n2}NCO$;
 R^{bn} 可具有 1 个或以上以下列举的取代基的 C_6 - C_{10} 芳基、 C_5 - C_{14} 杂芳基、
 R^{n1} 、 R^{n2} 可相同或不同, 表示氢、 C_1 - C_8 烷基、 C_3 - C_7 环烷基、可具有 1 个
或以上以下列举的取代基的苄基、或 R^{n1} 和 R^{n2} 可一起表示吡咯烷、哌啶、
哌嗪、N-取代的哌嗪、吗啉;

这里所说的取代基指以下的取代基,

- a) C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_8 烷氧基、 C_2 - C_8 酰基、
- b) 氟、氯、溴、碘、
- c) 羧酸、磺酸、羧酸酯、氮上可具有取代基的羧酸酰胺、
- d) 硝基、氨基、N-单取代氨基、N, N-二取代氨基、
- e) 羟基、硫醇、 C_1 - C_8 烷基硫基、 C_1 - C_8 烷基亚砷、 C_1 - C_8 烷基砷; 条件是、
包括权利要求 1 中记载的限定项 1、2 和 3。

41. 式 (21) 表示的化合物、或其药理学上允许的盐或其水合物,



式 (21) 中、 $R^{3''}$ 、 $R^{6''}$ 表示氢、 $R^{7''}$ 表示氢或乙酰基、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{20} 可相同或不同, 表示氢、羟基、 R^{21a} 、 R^{21b} 与氧连接一起表示酮结构、或任意一方是羟基或甲氧基且另一方表示氢、 R^{12} 表示甲基或 $-CH_2OH$; 条件是、
包括权利要求 1 记载的限定项 1、2 和 3。

42. 权利要求 41 记载的化合物、或其药理学上允许的盐或其水合物, 其中式 (21) 中 $R^{3''}$ 、 $R^{6''}$ 、 R^{17} 是氢、 $R^{7''}$ 是氢或乙酰基、 R^{16} 、 R^{20} 可相同或不同, 表示氢或羟基、 R^{21a} 、 R^{21b} 可一起与氧连接、或一方是羟基且另一

方是氢、 R^{12} 是甲基。

43.权利要求 41 记载的化合物，或其药理学上允许的盐或其水合物，其中式 (21) 中 $R^{3''}$ 、 $R^{6''}$ 、 R^{17} 是氢、 $R^{7''}$ 是乙酰基、 R^{16} 、 R^{17} 可相同或不同，是氢或羟基、 R^{21a} 、 R^{21b} 可一起与氧连接、或一方是羟基且另一方是氢、 R^{12} 表示甲基或-CH₂OH。

44.权利要求 41 记载的化合物，或其药理学上允许的盐或其水合物，其中式 (21) 中 $R^{3''}$ 、 $R^{6''}$ 、 $R^{7''}$ 、 R^{17} 、 R^{20} 、 R^{21a} 是氢、 R^{16} 、 R^{21b} 是羟基、 R^{12} 是甲基。

45.权利要求 41 记载的化合物，或其药理学上允许的盐或其水合物，其中式 (21) 中 $R^{3''}$ 、 $R^{6''}$ 、 $R^{7''}$ 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{21a} 是氢、 R^{20} 、 R^{21b} 是羟基、 R^{12} 是甲基。

46.权利要求 41 记载的化合物，或其药理学上允许的盐或其水合物，其中式 (21) 中 $R^{3''}$ 、 $R^{6''}$ 、 $R^{7''}$ 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{20} 、 R^{21a} 是氢、 R^{21b} 是羟基、 R^{12} 是甲基。

47.权利要求 41 记载的化合物，或其药理学上允许的盐或其水合物，其中式 (21) 中 $R^{3''}$ 、 $R^{6''}$ 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{21a} 是氢、 R^{20} 、 R^{21b} 是羟基、 $R^{7''}$ 是乙酰基、 R^{12} 是甲基。

48.权利要求 41 记载的化合物，或其药理学上允许的盐或其水合物，其中式 (21) 中 $R^{3''}$ 、 $R^{6''}$ 、 R^{17} 、 R^{20} 、 R^{21a} 是氢、 R^{16} 、 R^{21b} 是羟基、 $R^{7''}$ 是乙酰基、 R^{12} 是甲基。

49.权利要求 41 记载的化合物，或其药理学上允许的盐或其水合物，其中式 (21) 中 $R^{3''}$ 、 $R^{6''}$ 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{20} 是氢、 R^{21a} 、 R^{21b} 可一起与氧连接、

$R^{7''}$ 是乙酰基、 R^{12} 是甲基。

50. 权利要求 41 记载的化合物，或其药理学上允许的盐或其水合物，其中式 (21) 中 $R^{3''}$ 、 $R^{6''}$ 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{20} 、 R^{21a} 是氢、 R^{21b} 是羟基、 $R^{7''}$ 是乙酰基、 R^{12} 是甲基。

51. 选自权利要求 1~50 任一项中记载的化合物、或其药理学上允许的盐、或其水合物中的至少 1 种作为有效成分的药物。

52. 权利要求 51 所述的药物，作为对于基因表达控制有效的疾病的预防·治疗剂。

53. 权利要求 51 所述的药物，作为对于 VEGF 产生抑制作用有效的疾病的预防·治疗剂。

54. 权利要求 51 所述的药物，作为对于血管新生抑制作用有效的疾病的预防·治疗剂。

55. 权利要求 51 所述的药物，作为血管新生抑制剂。

56. 权利要求 51 所述的药物，作为抗肿瘤剂。

57. 权利要求 51 所述的药物，作为血管肿瘤治疗剂。

58. 权利要求 51 所述的药物，作为癌转移抑制剂。

59. 权利要求 51 所述的药物，作为视网膜血管新生疾病治疗剂或糖尿病性视网膜病治疗剂。

60. 权利要求 51 所述的药物，作为炎症性疾病治疗剂。

61. 权利要求 51 所述的药物，作为治疗变形性关节炎、风湿性关节炎、牛皮癣、或延迟性过敏反应形成的炎症性疾病的治疗剂。

62. 权利要求 51 所述的药物，作为动脉粥样动脉硬化症的治疗剂。

63. 权利要求 51 所述的药物，作为实体瘤治疗剂。

64. 权利要求 63 所述的药物，实体瘤是肺癌、脑肿瘤、乳腺癌、前列腺癌、卵巢癌、大肠癌、或黑色素瘤。

65. 权利要求 51 所述的药物，作为白血病治疗剂。

66. 权利要求 51 所述的药物，作为基于基因表达控制的抗肿瘤剂。

67.权利要求 51 所述的药物,作为基于 VEGF 产生抑制作用的抗肿瘤剂。

68.权利要求 51 所述的药物,作为基于血管新生抑制作用的抗肿瘤剂。

69.预防·治疗基因表达控制有效的疾病的方法,使用药理学上有效量的权利要求 51 中记载的药物对患者给药。

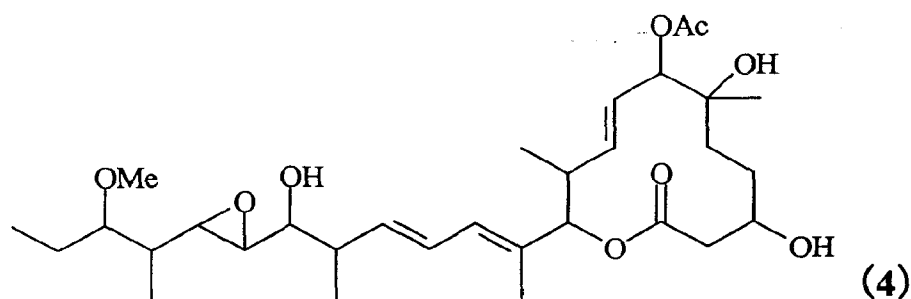
70.预防·治疗 VEGF 产生抑制作用有效的疾病的方法,使用药理学上有效量的权利要求 51 中记载的药物对患者给药。

71.预防·治疗血管新生抑制作用有效的疾病的方法,使用药理学上有效量的权利要求 51 中记载的药物对患者给药。

72.权利要求 1~50 任一项中记载的化合物、或其药理学上允许的盐或其水合物用于制备对基因表达控制有效的疾病、VEGF 产生抑制作用有效的疾病、血管新生抑制作用有效的疾病或实体瘤的预防·治疗剂的用途。

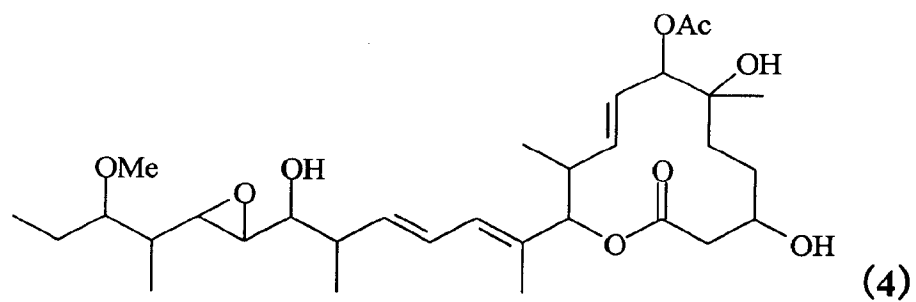
73.权利要求 1~50 任一项中记载的化合物、或其药理学上允许的盐或其水合物的制备方法,其特征在于将链霉菌属 Mer·11107 (*Streptomyces* sp. Mer-11107, FERM P-18144) 或其变异菌株在营养培养基中培养,从其培养液收集权利要求 1~50 中任一项记载的化合物,进一步将这里得到的化合物作为原料进行各种修饰合成,得到其衍生物。

74. 含有式 (4) 表示的化合物的对于基因表达控制有效的疾病、VEGF 产生抑制作用有效的疾病、血管新生抑制作用有效的疾病或实体瘤的预防·治疗剂。



75. 含有式 (4) 表示的化合物的血管肿瘤治疗剂、癌转移抑制剂、视网膜血管新生疾病治疗剂、糖尿病性视网膜病治疗剂、炎症性疾病治疗剂、变形性关节炎治疗剂、风湿性关节炎治疗剂、牛皮癣治疗剂、动脉粥样性

动脉硬化症治疗剂、或实体瘤治疗剂。



76.权利要求 75 中记载的实体瘤治疗剂，其中实体瘤是肺癌、脑肿瘤、乳腺癌、前列腺癌、卵巢癌、大肠癌、或黑色素瘤。

新的生理活性物质

技术领域

本发明涉及 12 员环大环内酯系化合物及其抗肿瘤活性。更详细地说，涉及通过改变基因表达，例如，抑制 VEGF 产生，来抑制血管新生的癌症治疗剂，特别是实体瘤治疗剂、癌转移抑制剂、糖尿病性视网膜病治疗剂、风湿性关节炎治疗剂、血管肿瘤治疗剂。

背景技术

以前，具有细胞毒性的化合物作为抗癌剂被使用，并进行了很多将细胞毒性作为指标的筛选。其结果，抗癌剂几乎都是在对癌细胞作用的同时对细胞增殖活化的组织，例如，骨髓·肠管上皮等带来障碍，患者的 QOL 并未改善。

另外，现在使用抗癌剂的治疗，对于白血病可期待相当作用的治疗剂，不能说一定对实体瘤有效，现状是对于实体瘤有效的抗癌剂只有可数的几个。

也曾主要在体外将细胞毒性作为指标进行筛选，期待微生物的发酵产物可作为抗癌剂使用。而且，发现了很多具有细胞障碍性的化合物，但是，它们大多只在体外确认有细胞障碍性，在体内发现有抗癌作用的化合物很少，对实体瘤显示有效性的化合物更少。

发明的公开

本发明的目的是从微生物的发酵产物中找出在体内有效，而且对实体瘤可期待有效的化合物。

癌化被认为是由正常细胞的基因变异，与正常不同的基因被表达引起的。因此，发明者们认为通过改变癌细胞的基因表达，将抑制癌细胞的增

殖。例如，他们认为通过改变致癌基因、癌抑制基因的表达，或改变参与细胞循环的基因的表达，可使癌细胞的增殖变化。

发明者们认为，引起基因表达变化的化合物，其中特别是在低氧状态抑制 VEGF 产生的化合物，将抑制癌导致的血管新生并对实体瘤有效。因此，将低氧刺激 U251 细胞的 VEGF 产生作为指标，从微生物的发酵产物进行筛选，发现了抑制 VEGF 产生并因此抑制血管内皮细胞的增殖，而且在体内抑制实体瘤增殖的新的生理活性物质，12 员大环内酯系化合物（以下称为 11107A~11107BJ），并发现将这些物质进一步进行化学修饰的化合物（以下称为 11107 衍生物），也具有抑制实体瘤增殖的活性。

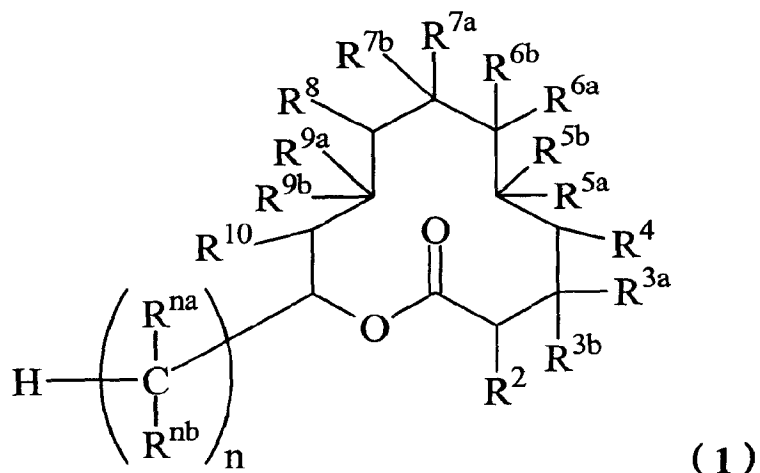
本发明提供以下定义的化合物，或其药理学上可允许的盐或其水合物。水合物优选药理学上允许的水合物。

条件是，各主题化合物分别用各式定义。它们中任一个都受到以下记载的限定项 1 和 2 的限制。另外，不包括限定项 3 中记载的化合物。

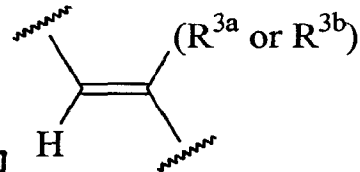
各式中的 R^2 等取代基在每个式中被定义。

进一步，本发明提供各化合物，或其药理学上允许的盐或其水合物的医药用途。即，提供含有它们中任一个的药物组合物，医药品，疾病的预防、治疗、改善方法、化合物用于其治疗剂的制造的用途等。

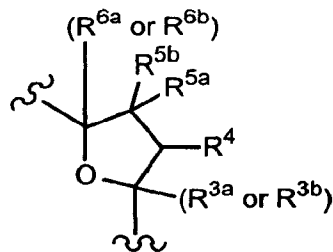
1. 式 (1) 所示的化合物、或其药理学上允许的盐或其水合物。



式(1)中, n 表示3~12的整数, R^2 , R^{3a} , R^{3b} , R^4 , R^{5a} , R^{5b} , R^{6a} , R^{6b} , R^{7a} , R^{7b} , R^8 , R^{9a} , R^{9b} , R^{10} , R^{na} 和 R^{nb} 可相同或不同, 表示(1)氢、(2)羟基或(3)分别可具有取代基的①甲基、② C_{1-22} 烷氧基、③ $ArCH_2O-$ (式中, Ar 表示分别可具有取代基的 C_{6-14} 芳基或5~14员环杂芳基)、④ C_{2-22} 酰氧基、⑤ C_{3-22} 不饱和酰氧基、⑥ $R^{c0}COO-$ (式中, R^{c0} 表示分别可具有取代基的 C_{6-14} 芳基、5~14员环杂芳基、 C_{1-22} 烷氧基、不饱和 C_{2-22} 烷氧基、 C_{6-14} 芳氧基或5~14员环杂芳氧基)、⑦ C_{1-22} 烷基磺酰氧基、⑧苯磺酰氧基或⑨ $R^{s1}R^{s2}R^{s3}SiO-$ (式中, R^{s1} , R^{s2} , R^{s3} 可相同或不同, 表示甲基、乙基、异丙基、叔丁基或苯基)、(4)卤素或(5) $R^{N1}R^{N2}N-R^M-$ (式中, R^M 表示单键或 $-CO-O-$; R^{N1} , R^{N2} 是1)相同或不同, 表示①氢或②分别可具有取代基的(i) C_{1-22} 烷基、(ii) 不饱和 C_{3-22} 烷基、(iii) C_{2-22} 酰基、(iv) 不饱和 C_{3-22} 酰基、(v) C_{6-14} 芳基、(vi) 5~14员环杂芳基、(vii) 苄基、(viii) C_{1-22} 烷基磺酰基或(ix) 苯磺酰基、或2) $-NR^{N1}R^{N2}$ 一起形成可具有取代基的3~14员环的含氮非芳香族杂环); 进一步, R^2

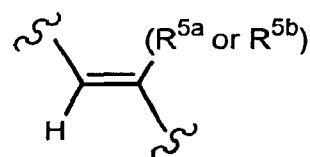


与 R^{3a} 或 R^{3b} 的任意一方形成单键可以表示部分结构; 进一步, R^{3a} , R^{3b} 可一起表示酮结构($=O$)或肟结构($=NOR^{0x}$ (式中, R^{0x} 表示分别可具有取代基的 C_{1-22} 烷基、不饱和 C_{3-22} 烷基、 C_{6-14} 芳基、5~14员环杂芳基或苄基)); 另外, R^{3a} 或 R^{3b} 的任意一方与 R^{6a} 或 R^{6b} 的任意



一方与氧结合也可表示部分结构

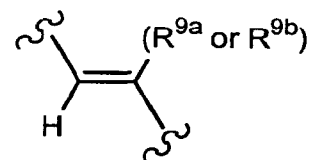
; 进一步, R^4 与 R^{5a}



或 R^{5b} 的任意一方形成单键可表示部分结构

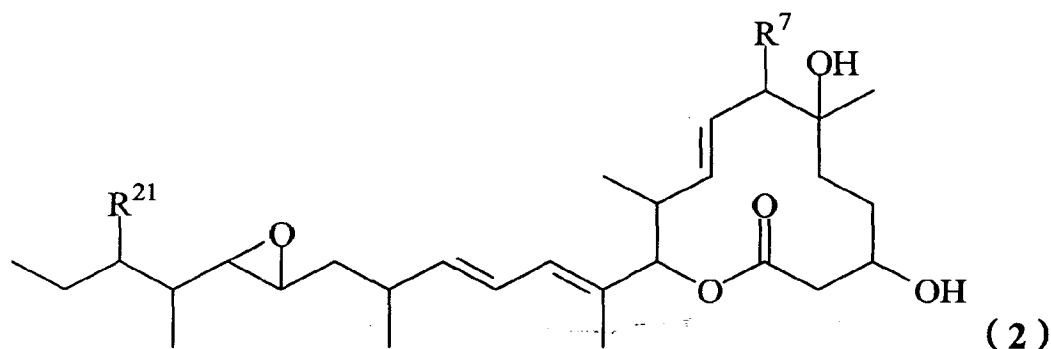
; 进一步,

R^{5a} 与 R^{5b} 一起可表示酮结构 ($=O$) 或表示肟结构 ($=NOR^{0x}$) ; 进一步、 R^{6a} 和 R^{6b} 可一起表示螺环氧乙烷环或挂亚甲基; 进一步、 R^{6a} 和 R^{6b} 的任意一方与 R^{7a} 和 R^{7b} 的任意一方一起可形成 1, 3-二氧杂环戊烷; 进一步、 R^{7a} 和 R^{7b} 可一起表示酮结构 ($=O$) 或肟结构 ($=NOR^{0x}$) ; 进一步、 R^8



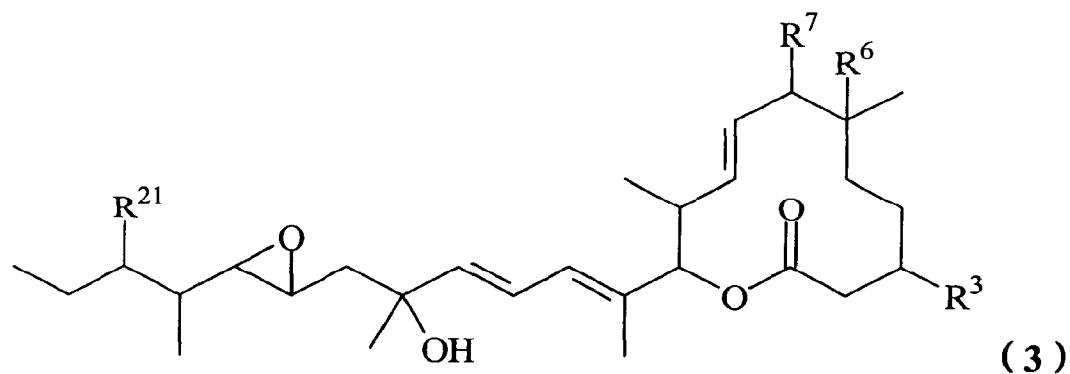
与 R^{9a} 或 R^{9b} 的任意一方形成单键可表示部分结构 ; 进一步、 R^{9a} 与 R^{9b} 一起可表示酮结构 ($=O$) 或肟结构 ($=NOR^{0x}$) ; 进一步、具有 0~3 个相邻两个 R^{na} 形成单键的乙烯结构; 进一步、也可以具有 0~2 个由 2 个 R^{na} 一起与氧结合形成的环氧结构; 进一步、也可表示 1 个由 2 个 R^{na} 一起形成的 2-氧代-1, 3-二噁烷环结构; 进一步、同一碳上的 R^{na} 和 R^{nb} 可一起表示酮结构 ($=O$) 或肟结构 ($=NOR^{0x}$) ; 条件是

(限定项 1) 上述化合物用下述式 (2) 表示时、



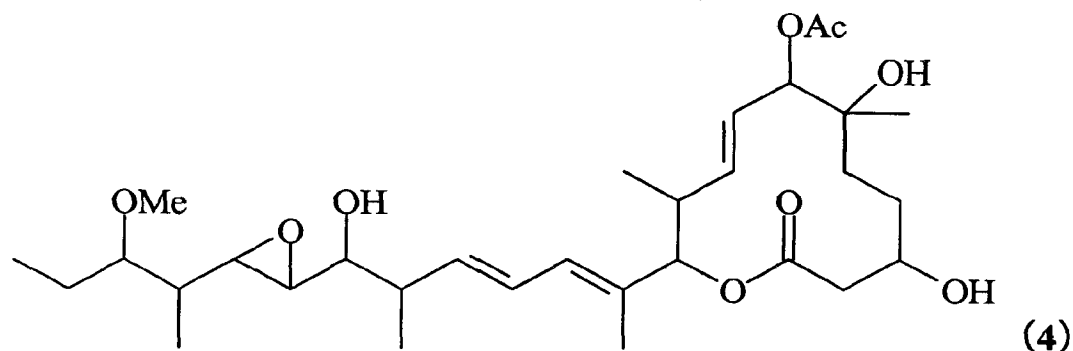
R^7 和 R^{21} 的至少任一个是羟基、乙酰氧基或甲氧基;

(限定项 2) 上述化合物用下述式 (3) 表示时、

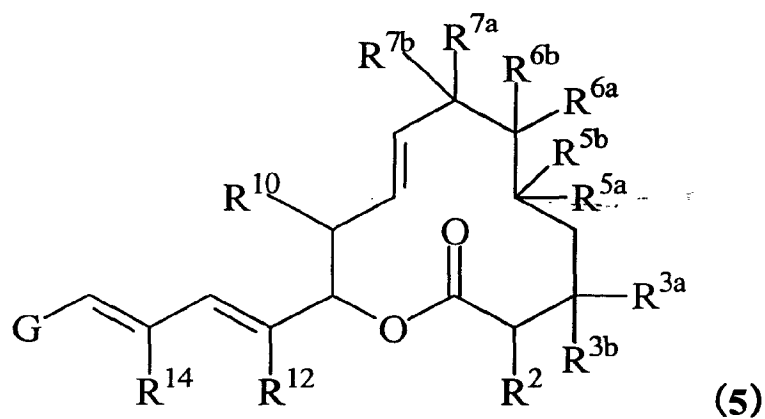


R^7 是羟基或乙酰氧基、 R^3 、 R^6 和 R^{21} 是 OH;

(限定项 3) 式 (4) 表示的化合物除外。



2. 式 (5) 表示的化合物、或其药理学上允许的盐或其水合物。



式 (5) 中、

R^2 、 R^{10} 、 R^{12} 和 R^{14} 可相同或不同, 表示氢或甲基;

R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{6a} 、 R^{6b} 可相同或不同, 表示

(1) 氢、

(2) 羟基、

(3) 分别可具有取代基的

①C₁₋₂₂ 烷基、

②C₁₋₂₂ 烷氧基、

③ArCH₂O- (式中、Ar 表示分别可具有取代基的 C₆₋₁₄ 芳基或 5~14 员环杂芳基)、

④C₂₋₂₂ 酰氧基、

⑤C₃₋₂₂ 不饱和酰氧基、

⑥-OCOR^{co} (式中、R^{co} 表示分别可具有取代基的 (i)C₆₋₁₄ 芳基、

(ii)5~14 员环杂芳基、(iii)C₁₋₂₂ 烷氧基、(iv)不饱和 C₂₋₂₂ 烷氧基、

(v)C₆₋₁₄ 芳氧基或 (vi)5~14 员环杂芳氧基)、

⑦C₁₋₂₂ 烷基磺酰氧基、

⑧苯磺酰氧基、或

⑨-OSiR^{s1}R^{s2}R^{s3} (式中、R^{s1}、R^{s2}、R^{s3} 可相同或不同,表示甲基、乙基、异丙基、叔丁基或苯基)、

(4) 卤素 或

(5) -R^M-NR^{N1}R^{N2} {式中、R^M 表示单键或-O-CO-; R^{N1}、R^{N2} 表示 1) 相同或不同的①氢或②分别可具有取代基的 (i) C₁₋₂₂ 烷基、(ii) 不饱和 C₃₋₂₂ 烷基、(iii) C₂₋₂₂ 酰基、(iv) 不饱和 C₃₋₂₂ 酰基、(v) C₆₋₁₄ 芳基、(vi) 5~14 员环杂芳基、(vii) 苄基 (viii) C₁₋₂₂ 烷基磺酰基或 (ix) 苯磺酰基、或 2) -NR^{N1}R^{N2} 可一起表示可具有取代基的 3~14 员环的含氮非芳香族杂环} ;

R^{7a} 和 R^{7b}

(1) 分别不同, 为

1) 氢、

2) -OR^H (式中、R^H 是氢、甲基、乙酰基)、

3) -OR^D (式中、R^D 表示分别可具有取代基的

(i) C₁₋₂₂ 烷基 (条件是、甲基时必须具有取代基)、

(ii) -CH₂Ar、

- (iii) C_{3-22} 酰基、
- (iv) C_{3-22} 不饱和酰基、
- (v) $-COR^{co}$ 、
- (vi) C_{1-22} 烷基磺酰基、
- (viii) 苯磺酰基或
- (viii) $-SiR^{s1}R^{s2}R^{s3}$

或

4) $-R^M-NR^{N1}R^{N2}$ 、或

(2) R^{7a} 和 R^{7b} 可一起表示①酮结构 ($=O$) 或肟结构 ($=NOR^{ox}$: 式中、 R^{ox} 表示分别可具有取代基的① C_{1-22} 烷基、②不饱和 C_{3-22} 烷基、③ C_{6-14} 芳基、④5~14 员环杂芳基或⑥苄基)；

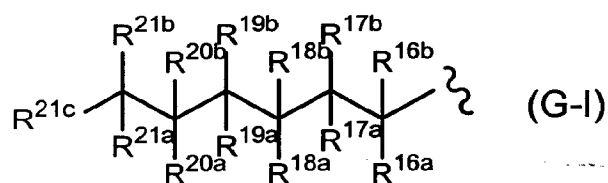
进一步、 R^{3a} 、 R^{3b} 可一起表示酮结构 ($=O$) 或肟结构 ($=NOR^{ox}$)；

进一步、 R^{6a} 和 R^{6b} 可一起表示螺环氧乙烷环或挂亚甲基；

进一步、 R^{6a} 和 R^{6b} 的任意一方与 R^{7a} 和 R^{7b} 的任意一方可一起形成 1, 3-二氧杂环戊烷环；

G 表示

[1]



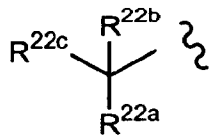
{式中、 R^{16a} 、 R^{16b} 可相同或不同，表示氢、甲基或羟基；

R^{17a} 、 R^{17b} 、 R^{18a} 、 R^{18b} 、 R^{19a} 、 R^{19b} 、 R^{20a} 、 R^{20b} 、 R^{21a} 和 R^{21b} 可相同或不同，表示

- (1) 氢、
- (2) 可具有取代基的甲基、
- (3) $-OR^H$ 、
- (4) $-OR^D$ 、

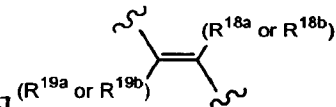
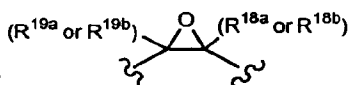
(5) 卤素或

(6) $-R^M-NR^{N1}R^{N2}$;

R^{21c} 是 (1) 氢或 (2)  (式中、 R^{22a} 、 R^{22b} 和 R^{22c} 可相同或不同，表示①氢、②甲基、③羟基、④-OR^H、⑤-OR^D、⑥- $R^M-NR^{N1}R^{N2}$ 或 ⑦卤素；

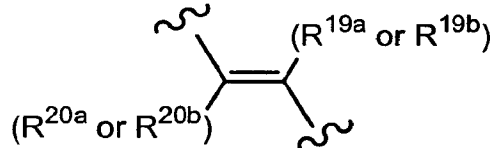
进一步、

R^{18a} 或 R^{18b} 的任意一方与 R^{19a} 或 R^{19b} 的任意一方可一起形成单键表示部分

结构 、或与氧结合可表示部分结构  ;

进一步、

R^{19a} 或 R^{19b} 的任意一方与 R^{20a} 或 R^{20b} 的任意一方可一起形成单键表示

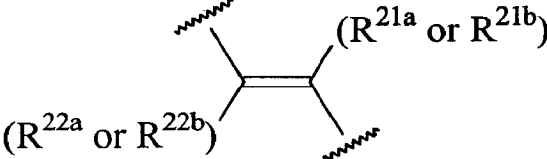
 ;

进一步、

R^{21a} 和 R^{21b} 可一起表示①酮结构 ($=O$) 或②肟结构 ($=NOR^{0x}$) ;

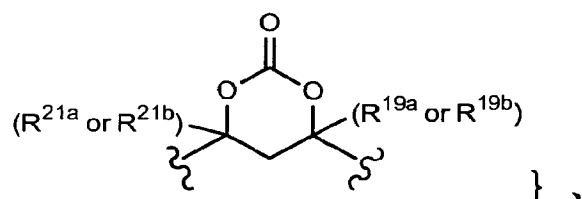
进一步、

R^{21a} 或 R^{21b} 的任意一方与 R^{22a} 或 R^{22b} 的任意一方可一起表示部分结构

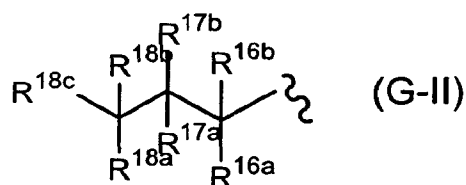
 ;

进一步、

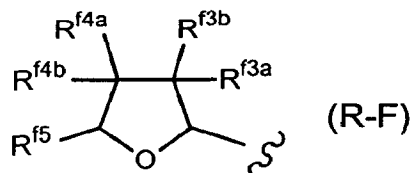
R^{19a} 或 R^{19b} 的任意一方与 R^{21a} 或 R^{21b} 的任意一方可一起表示部分结构



[2]



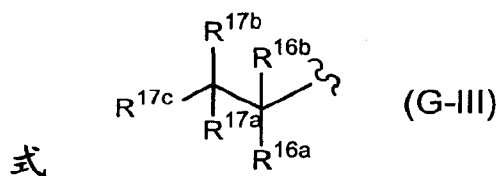
{式中、

 R^{16a} 、 R^{16b} 、 R^{17a} 、 R^{17b} 、 R^{18a} 、 R^{18b} 与式(G-I)中的定义相同； R^{18c} 表示

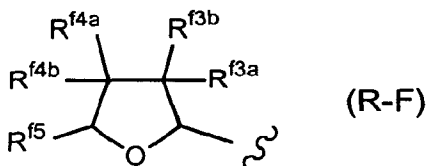
(1) 氢或(2) 式

(式中、 R^{f3a} 、 R^{f3b} 、 R^{f4a} 和 R^{f4b} 可相同或不同，表示氢、甲基、羟基、甲氧基或乙酰氧基、 R^{f5} 表示甲基或乙基)、或

[3]



式

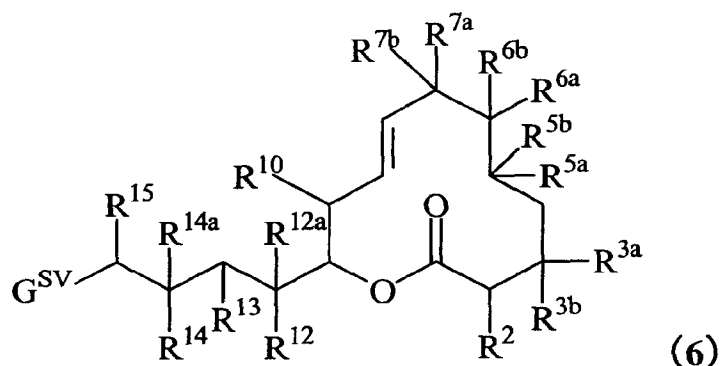
{式中、 R^{16a} 、 R^{16b} 、 R^{17a} 、 R^{17b} 与式(G-I)中的定义相同； R^{17c} 表示(1)

氢或(2) 式

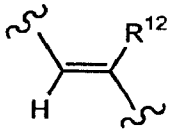
(式中、 R^{f3a} 、 R^{f3b} 、 R^{f4a} 和 R^{f4b} 可相同或不同，表示氢、甲基、羟基、甲氧基或乙酰氧基、 R^{f5} 表示甲基

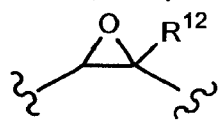
或乙基) } ; 条件是、包括限定项 1、2 和 3。

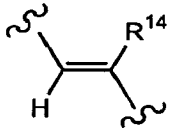
3. 式 (6) 表示的化合物、或其药理学上允许的盐或其水合物。

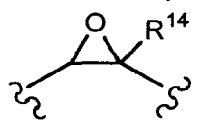


式 (6) 中、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{10} 、 R^{12} 和 R^{14} 与式 5 的定义相同；

R^{12a} 和 R^{13} (1) 分别表示氢或 (2) 一起①形成单键表示  或②形

成环氧表示  ;

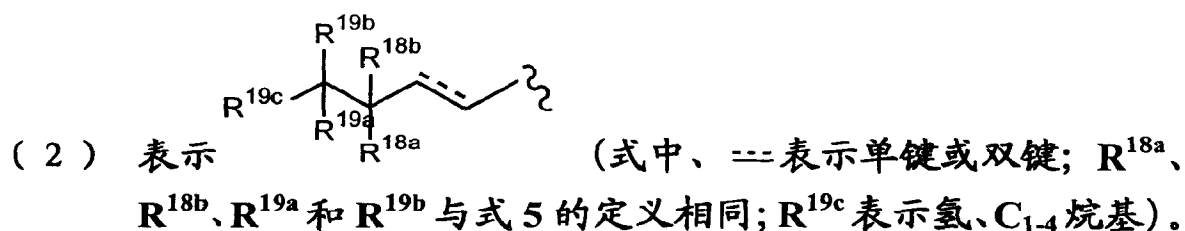
R^{14a} 和 R^{15} (1) 分别表示氢或 (2) 一起①形成单键表示  或②形

成环氧表示  ;

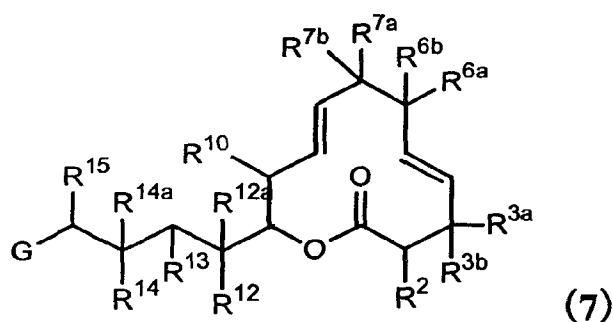
条件是、式 (6) 中 (1) R^{12a} 和 R^{13} 一起形成单键时, R^{14a} 和 R^{15} ①分别是氢或②一起形成环氧、(2) R^{14a} 和 R^{15} 一起形成单键时, R^{12a} 和 R^{13} ①分别是氢或②一起形成环氧；

G^{SV} 是

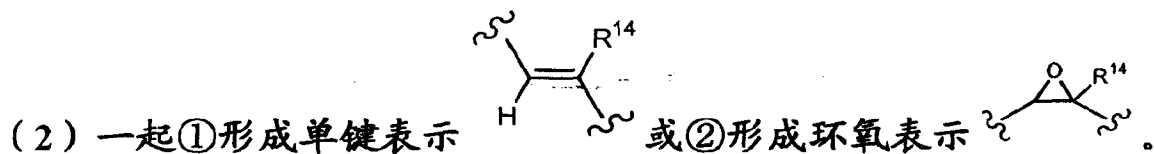
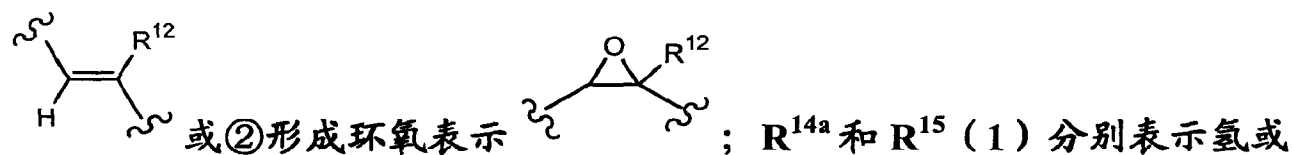
(1) 与式 (5) 的 G 的定义相同、或



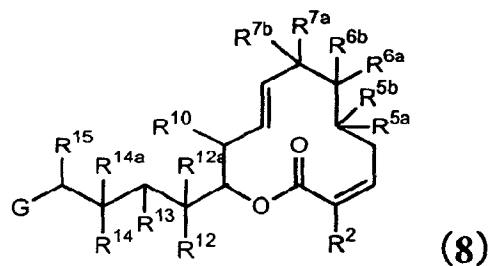
4. 式 (7) 表示的化合物、或其药理学上允许的盐或其水合物。



式 (7) 中、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{10} 、 R^{12} 、 R^{14} 和 G 与式5的定义相同; R^{12a} 和 R^{13} (1) 分别表示氢或 (2) 一起①形成单键表示

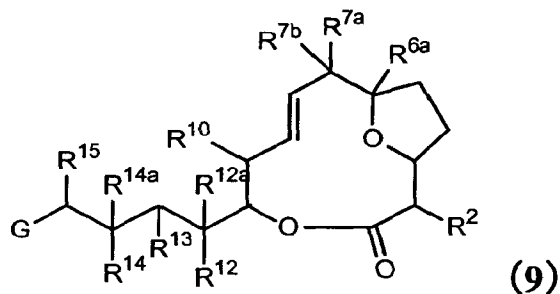


5. 式 (8) 表示的化合物、或其药理学上允许的盐或其水合物。



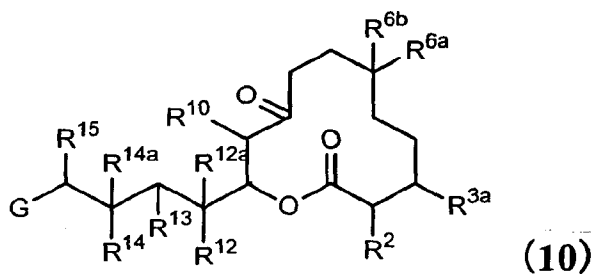
式 (8) 中、 R^2 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{10} 、 R^{12} 、 R^{14} 和 G 与式 5 的定义相同； R^{12a} 、 R^{13} 、 R^{14a} 和 R^{15} 与式 7 的定义相同。

6. 式 (9) 表示的化合物、或其药理学上允许的盐或其水合物。



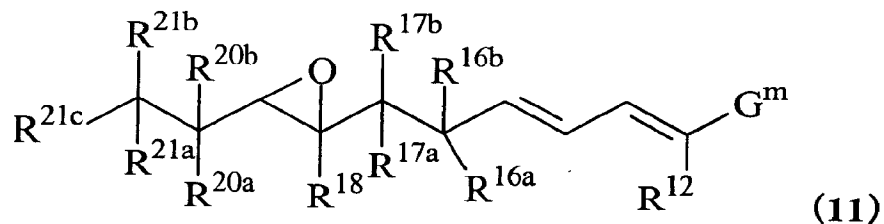
式 (9) 中、 R^2 、 R^{6a} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{10} 、 R^{12} 、 R^{14} 和 G 与式 5 的定义相同； R^{12a} 、 R^{13} 、 R^{14a} 和 R^{15} 与式 7 的定义相同。

7. 式 (10) 表示的化合物、或其药理学上允许的盐或其水合物。



式 (10) 中、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{10} 、 R^{12} 、 R^{14} 和 G 与式 5 的定义相同； R^{12a} 、 R^{13} 、 R^{14a} 和 R^{15} 与式 7 的定义相同。

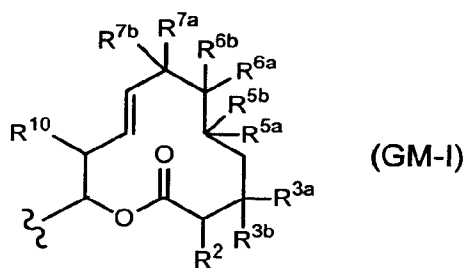
8. 式 (11) 表示的化合物、或其药理学上允许的盐或其水合物。



式 (11) 中、 R^{12} 、 R^{16a} 、 R^{16b} 、 R^{17a} 、 R^{17b} 、 R^{20a} 、 R^{20b} 、 R^{21a} 、 R^{21b} 和 R^{21c} 与式 5 的定义相同； R^{18} 表示氢或甲基；

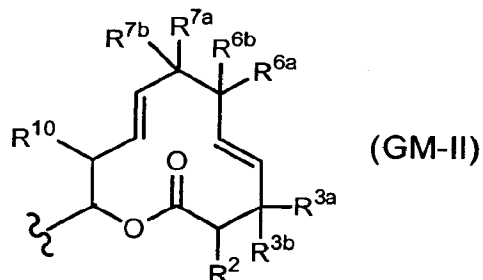
G^m 表示

(1)



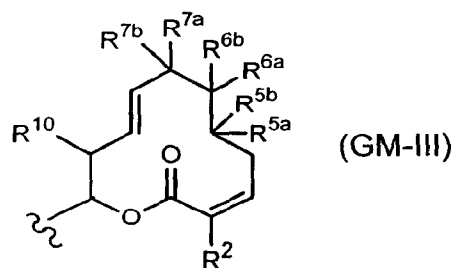
(式中、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 和 R^{10} 与式 5 的定义相同)、

(2)

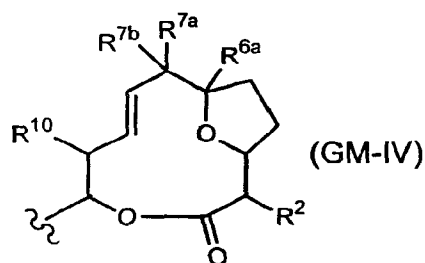


(式中、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 和 R^{10} 与式 7 的定义相同)、

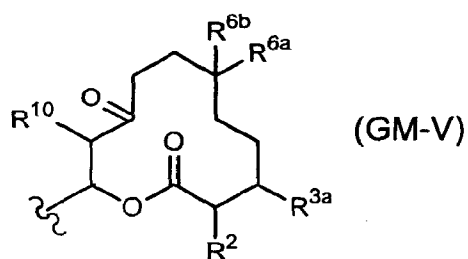
(3)



(式中、 R^2 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 和 R^{10} 与式 8 的定义相同)、
(4)

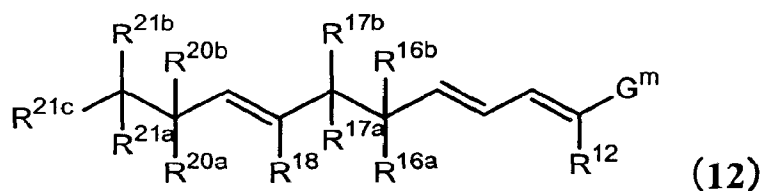


(式中、 R^2 、 R^{6a} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 和 R^{10} 与式 9 的定义相同) 或
(5)



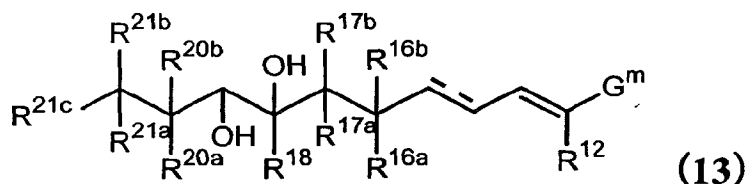
(式中、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{6a} 、 R^{6b} 和 R^{10} 与式 10 的定义相同)； 条件是、包括限定项 1、2 和 3。

9. 式 (12) 表示的化合物、或其药理学上允许的盐或其水合物。



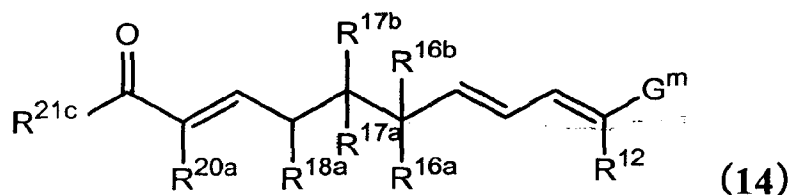
式 (12) 中、 R^{12} 、 R^{16a} 、 R^{16b} 、 R^{17a} 、 R^{17b} 、 R^{20a} 、 R^{20b} 、 R^{21a} 、 R^{21b} 和 R^{21c} 与式 5 的定义相同； R^{18} 和 G^m 与式 11 的定义相同。

10. 式 (13) 表示的化合物、或其药理学上允许的盐或其水合物。



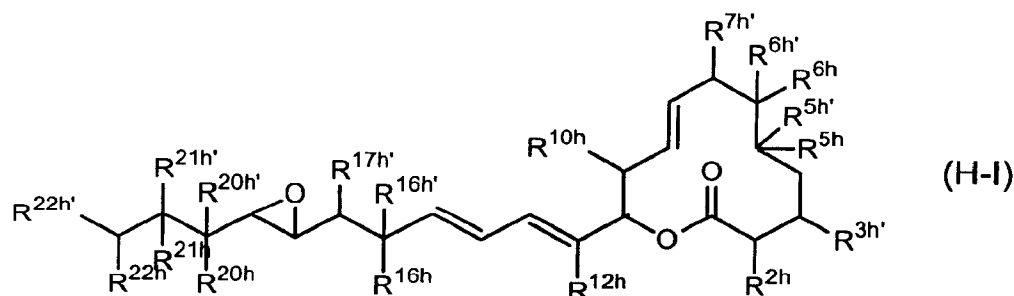
式 (13) 中、 \equiv 表示单键或双键； R^{12} 、 R^{16a} 、 R^{16b} 、 R^{17a} 、 R^{17b} 、 R^{20a} 、 R^{20b} 、 R^{21a} 、 R^{21b} 和 R^{21c} 与式 5 的定义相同； R^{18} 和 G^m 与式 11 的定义相同。

11. 式 (14) 表示的化合物、或其药理学上允许的盐或其水合物。



式 (14) 中、 R^{12} 、 R^{16a} 、 R^{16b} 、 R^{17a} 、 R^{17b} 、 R^{18a} 、 R^{20a} 、 R^{20b} 和 R^{21c} 与式 5 的定义相同； G^m 与式 11 的定义相同。

12. 式 (H-I) 表示的化合物、或其药理学上允许的盐或其水合物。



式 (H-I) 中、 R^{2h} 、 R^{5h} 、 R^{6h} 、 R^{10h} 、 R^{12h} 、 R^{16h} 、 R^{20h} 、 R^{21h} 和 R^{22h} 可相同或不同，表示

- (1) 氢、
- (2) 甲基、
- (3) 羟甲基、或
- (4) C_{2-8} 酰氧基甲基；

$R^{3h'}$ 、 $R^{5h'}$ 、 $R^{6h'}$ 、 $R^{7h'}$ 、 $R^{16h'}$ 、 $R^{17h'}$ 、 $R^{20h'}$ 、 $R^{21h'}$ 和 $R^{22h'}$ 可相同或不同，表示

- (1) 氢、
- (2) 羟基
- (3) 甲氧基或
- (4) C_{2-8} 酰氧基；

R^{5h} 和 $R^{5h'}$ 可一起形成酮结构 ($=O$)； R^{21h} 和 $R^{21h'}$ 可一起形成酮结构 ($=O$)； R^{6h} 和 $R^{6h'}$ 可一起形成螺环氧乙烷结构；条件是、包括限定项 1、2 和 3。

13. 选自式 (H-I) 中、

R^{2h} 是氢、 $R^{3h'}$ 是羟基、 R^{5h} 和 $R^{5h'}$ 都是氢、 R^{6h} 是甲基、 $R^{6h'}$ 是羟基、 $R^{7h'}$ 是羟基、 R^{10h} 、 R^{12h} 和 R^{16h} 都是甲基、 $R^{16h'}$ 和 $R^{17h'}$ 都是氢、 R^{20h} 是甲基、 $R^{20h'}$ 是氢、 R^{21h} 是羟基、 $R^{21h'}$ 和 $R^{22h'}$ 都是氢、 R^{22h} 是甲基的化合物、

R^{2h} 是氢、 $R^{3h'}$ 是羟基、 R^{5h} 和 $R^{5h'}$ 都是氢、 R^{6h} 是甲基、 $R^{6h'}$ 是羟基、 $R^{7h'}$ 是乙酰氧基、 R^{10h} 、 R^{12h} 和 R^{16h} 都是甲基、 $R^{16h'}$ 和 $R^{17h'}$ 都是氢、 R^{20h} 是甲基、 $R^{20h'}$ 是氢、 R^{21h} 是羟基、 $R^{21h'}$ 和 $R^{22h'}$ 都是氢、 R^{22h} 是甲基的化合物、

R^{2h} 是氢、 $R^{3h'}$ 是羟基、 R^{5h} 和 $R^{5h'}$ 都是氢、 R^{6h} 是甲基、 $R^{6h'}$ 是羟基、 $R^{7h'}$ 是乙酰氧基、 R^{10h} 、 R^{12h} 和 R^{16h} 都是甲基、 $R^{16h'}$ 和 $R^{17h'}$ 都是氢、 R^{20h} 是甲基、 $R^{20h'}$ 是氢、 R^{21h} 和 $R^{21h'}$ 一起表示酮结构、 $R^{22h'}$ 是氢、 R^{22h} 是甲基的化合物、

R^{2h} 是氢、 $R^{3h'}$ 是羟基、 R^{5h} 和 $R^{5h'}$ 都是氢、 R^{6h} 是甲基、 $R^{6h'}$ 是羟基、 $R^{7h'}$ 是乙酰氧基、 R^{10h} 、 R^{12h} 和 R^{16h} 都是甲基、 $R^{16h'}$ 是羟基、 $R^{17h'}$ 是氢、 R^{20h} 是甲基、 $R^{20h'}$ 是氢、 $R^{21h'}$ 是羟基、 R^{21h} 和 $R^{22h'}$ 都是氢、 R^{22h} 是甲基的化合物、

R^{2h} 是氢、 $R^{3h'}$ 是羟基、 R^{5h} 和 $R^{5h'}$ 都是氢、 R^{6h} 是甲基、 $R^{6h'}$ 是羟基、 $R^{7h'}$ 是乙酰氧基、 R^{10h} 、 R^{12h} 和 R^{16h} 都是甲基、 $R^{16h'}$ 和 $R^{17h'}$ 都是氢、 R^{20h} 是甲基、 $R^{20h'}$ 是羟基、 $R^{21h'}$ 是羟基、 R^{21h} 和 $R^{22h'}$ 都是氢、 R^{22h} 是甲基的化合物、

R^{2h} 是氢、 $R^{3h'}$ 是羟基、 R^{5h} 和 $R^{5h'}$ 都是氢、 R^{6h} 是甲基、 $R^{6h'}$ 是羟基、 $R^{7h'}$ 是羟基、 R^{10h} 、 R^{12h} 和 R^{16h} 都是甲基、 $R^{16h'}$ 是羟基、 $R^{17h'}$ 是氢、 R^{20h} 是甲基、 $R^{20h'}$ 是氢、 $R^{21h'}$ 是羟基、 R^{21h} 和 $R^{22h'}$ 都是氢、 R^{22h} 是甲基的化合物、

R^{2h} 是氢、 $R^{3h'}$ 是羟基、 R^{5h} 和 $R^{5h'}$ 都是氢、 R^{6h} 是甲基、 $R^{6h'}$ 是羟基、 $R^{7h'}$ 是羟基、 R^{10h} 、 R^{12h} 和 R^{16h} 都是甲基、 $R^{16h'}$ 和 $R^{17h'}$ 都是氢、 R^{20h} 是甲基、 $R^{20h'}$ 是羟基、 $R^{21h'}$ 是羟基、 R^{21h} 和 $R^{22h'}$ 都是氢、 R^{22h} 是甲基的化合物、

R^{2h} 是氢、 $R^{3h'}$ 是羟基、 R^{5h} 和 $R^{5h'}$ 都是氢、 R^{6h} 是甲基、 $R^{6h'}$ 是羟基、 $R^{7h'}$ 是丙酰氧基、 R^{10h} 、 R^{12h} 和 R^{16h} 都是甲基、 $R^{16h'}$ 和 $R^{17h'}$ 都是氢、 R^{20h} 是甲基、 $R^{20h'}$ 是氢、 $R^{21h'}$ 是羟基、 R^{21h} 和 $R^{22h'}$ 都是氢、 R^{22h} 是甲基的化合物、

R^{2h} 是氢、 $R^{3h'}$ 是羟基、 R^{5h} 和 $R^{5h'}$ 都是氢、 R^{6h} 是甲基、 $R^{6h'}$ 是羟基、 $R^{7h'}$ 是乙酰氧基、 R^{10h} 、 R^{12h} 和 R^{16h} 都是甲基、 $R^{16h'}$ 和 $R^{17h'}$ 都是氢、 R^{20h} 是甲基、 $R^{20h'}$ 是氢、 $R^{21h'}$ 是羟基、 R^{21h} 、 $R^{22h'}$ 和 R^{22h} 都是氢的化合物、

R^{2h} 是氢、 $R^{3h'}$ 是羟基、 R^{5h} 是氢、 $R^{5h'}$ 是羟基、 R^{6h} 是甲基、 $R^{6h'}$ 是羟基、 $R^{7h'}$ 是乙酰氧基、 R^{10h} 、 R^{12h} 和 R^{16h} 都是甲基、 $R^{16h'}$ 和 $R^{17h'}$ 都是氢、 R^{20h} 是甲基、 $R^{20h'}$ 是氢、 $R^{21h'}$ 是羟基、 R^{21h} 和 $R^{22h'}$ 都是氢、 R^{22h} 是甲基的

化合物、

R^{2h} 是氢、 $R^{3h'}$ 是羟基、 R^{5h} 是氢、 $R^{5h'}$ 是乙酰氧基、 R^{6h} 是甲基、 $R^{6h'}$ 是羟基、 $R^{7h'}$ 是乙酰氧基、 R^{10h} 、 R^{12h} 和 R^{16h} 都是甲基、 $R^{16h'}$ 和 $R^{17h'}$ 都是氢、 R^{20h} 是甲基、 $R^{20h'}$ 是氢、 $R^{21h'}$ 是羟基、 R^{21h} 和 $R^{22h'}$ 都是氢、 R^{22h} 是甲基的化合物、

R^{2h} 是氢、 $R^{3h'}$ 是乙酰氧基、 R^{5h} 和 $R^{5h'}$ 都是氢、 R^{6h} 是甲基、 $R^{6h'}$ 是羟基、 $R^{7h'}$ 是乙酰氧基、 R^{10h} 、 R^{12h} 和 R^{16h} 都是甲基、 $R^{16h'}$ 和 $R^{17h'}$ 都是氢、 R^{20h} 是甲基、 $R^{20h'}$ 是氢、 $R^{21h'}$ 是羟基、 R^{21h} 和 $R^{22h'}$ 都是氢、 R^{22h} 是甲基的化合物、

R^{2h} 是氢、 $R^{3h'}$ 是羟基、 R^{5h} 和 $R^{5h'}$ 都是氢、 R^{6h} 是乙酰氧基甲基、 $R^{6h'}$ 是羟基、 $R^{7h'}$ 是乙酰氧基、 R^{10h} 、 R^{12h} 和 R^{16h} 都是甲基、 $R^{16h'}$ 和 $R^{17h'}$ 都是氢、 R^{20h} 是甲基、 $R^{20h'}$ 是氢、 $R^{21h'}$ 是羟基、 R^{21h} 和 $R^{22h'}$ 都是氢、 R^{22h} 是甲基的化合物、

R^{2h} 是氢、 $R^{3h'}$ 是羟基、 R^{5h} 和 $R^{5h'}$ 都是氢、 R^{6h} 是甲基、 $R^{6h'}$ 是羟基、 $R^{7h'}$ 是乙酰氧基、 R^{10h} 、 R^{12h} 和 R^{16h} 都是甲基、 $R^{16h'}$ 是氢、 $R^{17h'}$ 是羟基、 R^{20h} 是甲基、 $R^{20h'}$ 是氢、 $R^{21h'}$ 是羟基、 R^{21h} 和 $R^{22h'}$ 都是氢、 R^{22h} 是甲基的化合物、

R^{2h} 是氢、 $R^{3h'}$ 是羟基、 R^{5h} 和 $R^{5h'}$ 都是氢、 R^{6h} 是甲基、 $R^{6h'}$ 是羟基、 $R^{7h'}$ 是乙酰氧基、 R^{10h} 、 R^{12h} 和 R^{16h} 都是甲基、 $R^{16h'}$ 和 $R^{17h'}$ 都是氢、 R^{20h} 和 $R^{20h'}$ 都是氢、 $R^{21h'}$ 是羟基、 R^{21h} 和 $R^{22h'}$ 都是氢、 R^{22h} 是甲基的化合物、

R^{2h} 是氢、 $R^{3h'}$ 是羟基、 R^{5h} 和 $R^{5h'}$ 都是氢、 R^{6h} 是甲基、 $R^{6h'}$ 是羟基、 $R^{7h'}$ 是乙酰氧基、 R^{10h} 和 R^{12h} 是甲基、 R^{16h} 、 $R^{16h'}$ 和 $R^{17h'}$ 都是氢、 R^{20h} 是甲基、 $R^{20h'}$ 是氢、 $R^{21h'}$ 是羟基、 R^{21h} 和 $R^{22h'}$ 都是氢、 R^{22h} 是甲基的化合物、

R^{2h} 是氢、 $R^{3h'}$ 是羟基、 R^{5h} 和 $R^{5h'}$ 都是氢、 R^{6h} 是甲基、 $R^{6h'}$ 是羟基、 $R^{7h'}$ 是乙酰氧基、 R^{10h} 和 R^{16h} 都是甲基、 R^{12h} 、 $R^{16h'}$ 和 $R^{17h'}$ 都是氢、 R^{20h} 是甲基、 $R^{20h'}$ 是氢、 $R^{21h'}$ 是羟基、 R^{21h} 和 $R^{22h'}$ 都是氢、 R^{22h} 是甲基的化合物、

R^{2h} 是氢、 $R^{3h'}$ 是羟基、 R^{5h} 和 $R^{5h'}$ 都是氢、 R^{6h} 是甲基、 $R^{6h'}$ 是羟基、 $R^{7h'}$ 是乙酰氧基、 R^{12h} 和 R^{16h} 都是甲基、 R^{10h} 和 $R^{16h'}$ 和 $R^{17h'}$ 都是氢、 R^{20h}

是甲基、 $R^{20h'}$ 是氢、 $R^{21h'}$ 是羟基、 R^{21h} 和 $R^{22h'}$ 都是氢、 R^{22h} 是甲基的化合物、

R^{2h} 是氢、 $R^{3h'}$ 是羟基、 R^{5h} 和 $R^{5h'}$ 都是氢、 R^{6h} 是乙酰氧基甲基、 $R^{6h'}$ 是羟基、 $R^{7h'}$ 是羟基、 R^{10h} 、 R^{12h} 和 R^{16h} 都是甲基、 $R^{16h'}$ 和 $R^{17h'}$ 都是氢、 R^{20h} 是甲基、 $R^{20h'}$ 是氢、 $R^{21h'}$ 是羟基、 R^{21h} 和 $R^{22h'}$ 都是氢、 R^{22h} 是甲基的化合物、

R^{2h} 是氢、 $R^{3h'}$ 是羟基、 R^{5h} 和 $R^{5h'}$ 都是氢、 R^{6h} 是甲基、 $R^{6h'}$ 是羟基、 $R^{7h'}$ 是羟基、 R^{10h} 、 R^{12h} 和 R^{16h} 都是甲基、 $R^{16h'}$ 和 $R^{17h'}$ 都是氢、 R^{20h} 是甲基、 $R^{20h'}$ 是氢、 R^{21h} 和 $R^{21h'}$ 一起表示酮结构、 $R^{22h'}$ 是氢、 R^{22h} 是甲基的化合物、

R^{2h} 是氢、 $R^{3h'}$ 是羟基、 R^{5h} 和 $R^{5h'}$ 和 R^{6h} 都是氢、 $R^{6h'}$ 是乙酰氧基、 $R^{7h'}$ 是羟基、 R^{10h} 、 R^{12h} 和 R^{16h} 都是甲基、 $R^{16h'}$ 和 $R^{17h'}$ 都是氢、 R^{20h} 是甲基、 $R^{20h'}$ 是氢、 $R^{21h'}$ 是羟基、 R^{21h} 和 $R^{22h'}$ 都是氢、 R^{22h} 是甲基的化合物、

R^{2h} 是甲基、 $R^{3h'}$ 是羟基、 R^{5h} 和 $R^{5h'}$ 都是氢、 R^{6h} 是甲基、 $R^{6h'}$ 是羟基、 $R^{7h'}$ 是羟基、 R^{10h} 、 R^{12h} 和 R^{16h} 都是甲基、 $R^{16h'}$ 和 $R^{17h'}$ 都是氢、 R^{20h} 是甲基、 $R^{20h'}$ 是氢、 $R^{21h'}$ 是羟基、 R^{21h} 和 $R^{22h'}$ 都是氢、 R^{22h} 是甲基的化合物、

R^{2h} 是甲基、 $R^{3h'}$ 是羟基、 R^{5h} 和 $R^{5h'}$ 都是氢、 R^{6h} 是甲基、 $R^{6h'}$ 是羟基、 $R^{7h'}$ 是乙酰氧基、 R^{10h} 、 R^{12h} 和 R^{16h} 都是甲基、 $R^{16h'}$ 和 $R^{17h'}$ 都是氢、 R^{20h} 是甲基、 $R^{20h'}$ 是氢、 $R^{21h'}$ 是羟基、 R^{21h} 和 $R^{22h'}$ 都是氢、 R^{22h} 是甲基的化合物、

R^{2h} 是氢、 $R^{3h'}$ 是羟基、 R^{5h} 是氢、 $R^{5h'}$ 是羟基、 R^{6h} 是甲基、 $R^{6h'}$ 是氢、 $R^{7h'}$ 是乙酰氧基、 R^{10h} 、 R^{12h} 和 R^{16h} 都是甲基、 $R^{16h'}$ 和 $R^{17h'}$ 都是氢、 R^{20h} 是甲基、 $R^{20h'}$ 是氢、 $R^{21h'}$ 是羟基、 R^{21h} 和 $R^{22h'}$ 都是氢、 R^{22h} 是甲基的化合物、

R^{2h} 是氢、 $R^{3h'}$ 是羟基、 R^{5h} 、 $R^{5h'}$ 、 R^{6h} 和 $R^{6h'}$ 都是氢、 $R^{7h'}$ 是羟基、 R^{10h} 、 R^{12h} 和 R^{16h} 都是甲基、 $R^{16h'}$ 和 $R^{17h'}$ 都是氢、 R^{20h} 是甲基、 $R^{20h'}$ 是氢、 $R^{21h'}$ 是羟基、 R^{21h} 和 $R^{22h'}$ 都是氢、 R^{22h} 是甲基的化合物、

R^{2h} 是氢、 $R^{3h'}$ 是羟基、 R^{5h} 和 $R^{5h'}$ 是氢、 R^{6h} 和 $R^{6h'}$ 一起表示螺环氧乙烷结构、 $R^{7h'}$ 是乙酰氧基、 R^{10h} 、 R^{12h} 和 R^{16h} 都是甲基、 $R^{16h'}$ 和 $R^{17h'}$ 都是

氢、 R^{20h} 是甲基、 $R^{20h'}$ 是氢、 $R^{21h'}$ 是羟基、 R^{21h} 和 $R^{22h'}$ 都是氢、 R^{22h} 是甲基的化合物、

R^{2h} 是氢、 $R^{3h'}$ 是羟基、 R^{5h} 和 $R^{5h'}$ 是氢、 R^{6h} 和 $R^{6h'}$ 可一起表示螺环氧乙烷结构、 $R^{7h'}$ 是羟基、 R^{10h} 、 R^{12h} 和 R^{16h} 都是甲基、 $R^{16h'}$ 和 $R^{17h'}$ 都是氢、 R^{20h} 是甲基、 $R^{20h'}$ 是氢、 $R^{21h'}$ 是羟基、 R^{21h} 和 $R^{22h'}$ 都是氢、 R^{22h} 是甲基的化合物、

R^{2h} 是氢、 $R^{3h'}$ 是羟基、 R^{5h} 和 $R^{5h'}$ 都是氢、 R^{6h} 是甲基、 $R^{6h'}$ 是乙酰氧基、 $R^{7h'}$ 是乙酰氧基、 R^{10h} 、 R^{12h} 和 R^{16h} 都是甲基、 $R^{16h'}$ 和 $R^{17h'}$ 都是氢、 R^{20h} 是甲基、 $R^{20h'}$ 是氢、 $R^{21h'}$ 是羟基、 R^{21h} 和 $R^{22h'}$ 都是氢、 R^{22h} 是甲基的化合物、

R^{2h} 是氢、 $R^{3h'}$ 是羟基、 R^{5h} 和 $R^{5h'}$ 都是氢、 R^{6h} 是甲基、 $R^{6h'}$ 是羟基、 $R^{7h'}$ 是乙酰氧基、 R^{10h} 、 R^{12h} 和 R^{16h} 都是甲基、 $R^{16h'}$ 是羟基、 $R^{17h'}$ 是氢、 R^{20h} 是甲基、 $R^{20h'}$ 是氢、 R^{21h} 和 $R^{21h'}$ 一起表示酮结构、 $R^{22h'}$ 是氢、 R^{22h} 是甲基的化合物、

R^{2h} 是氢、 $R^{3h'}$ 是羟基、 R^{5h} 和 $R^{5h'}$ 都是氢、 R^{6h} 是甲基、 $R^{6h'}$ 是羟基、 $R^{7h'}$ 是乙酰氧基、 R^{10h} 、 R^{12h} 和 R^{16h} 都是甲基、 $R^{16h'}$ 和 $R^{17h'}$ 都是氢、 R^{20h} 是甲基、 $R^{20h'}$ 是氢、 R^{21h} 是氢、 $R^{21h'}$ 和 $R^{22h'}$ 都是羟基、 R^{22h} 是甲基的化合物、

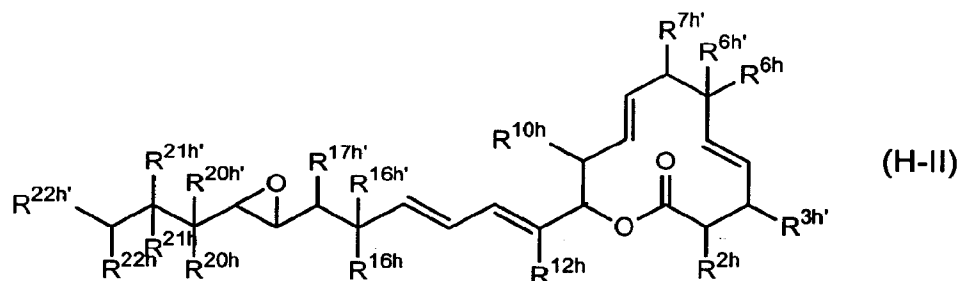
R^{2h} 是氢、 $R^{3h'}$ 是羟基、 R^{5h} 是氢、 $R^{5h'}$ 是羟基、 R^{6h} 是甲基、 $R^{6h'}$ 是羟基、 $R^{7h'}$ 是乙酰氧基、 R^{10h} 、 R^{12h} 和 R^{16h} 都是甲基、 $R^{16h'}$ 和 $R^{17h'}$ 都是氢、 R^{20h} 是甲基、 $R^{20h'}$ 是氢、 R^{21h} 是氢、 $R^{21h'}$ 和 $R^{22h'}$ 都是羟基、 R^{22h} 是甲基的化合物、

R^{2h} 是氢、 $R^{3h'}$ 是羟基、 R^{5h} 和 $R^{5h'}$ 都是氢、 R^{6h} 是甲基、 $R^{6h'}$ 是羟基、 $R^{7h'}$ 是羟基、 R^{10h} 和 R^{16h} 都是甲基、 R^{12h} 、 $R^{16h'}$ 和 $R^{17h'}$ 都是氢、 R^{20h} 是甲基、 $R^{20h'}$ 是氢、 $R^{21h'}$ 是羟基、 R^{21h} 和 $R^{22h'}$ 都是氢、 R^{22h} 是甲基的化合物、和

R^{2h} 是氢、 $R^{3h'}$ 是羟基、 R^{5h} 和 $R^{5h'}$ 一起表示酮结构、 R^{6h} 是甲基、 $R^{6h'}$ 是羟基、 $R^{7h'}$ 是乙酰氧基、 R^{10h} 、 R^{12h} 和 R^{16h} 都是甲基、 $R^{16h'}$ 和 $R^{17h'}$ 都是氢、 R^{20h} 是甲基、 $R^{20h'}$ 是氢、 $R^{21h'}$ 是羟基、 R^{21h} 和 $R^{22h'}$ 都是氢、 R^{22h} 是甲

基的化合物中的化合物、或其药理学上允许的盐或其水合物。

14.式 (H-II) 表示的化合物、或其药理学上允许的盐或其水合物。



式 (H-II) 中、 R^{2h} 、 R^{6h} 、 R^{10h} 、 R^{12h} 、 R^{16h} 、 R^{20h} 、 R^{21h} 和 R^{22h} 可相同或不同，表示

- (1) 氢、
- (2) 甲基、
- (3) 羟甲基或
- (4) C_{2-8} 酰氧基甲基；

$R^{3h'}$ 、 $R^{6h'}$ 、 $R^{7h'}$ 、 $R^{16h'}$ 、 $R^{17h'}$ 、 $R^{20h'}$ 、 $R^{21h'}$ 和 $R^{22h'}$ 可相同或不同，表示

- (1) 氢、
- (2) 羟基
- (3) 甲氧基或
- (4) C_{2-8} 酰氧基；

进一步、 R^{21h} 和 $R^{21h'}$ 可一起表示酮结构 ($=O$)；进一步、 R^{6h} 和 $R^{6h'}$ 可一起表示螺环氧乙烷结构。

15.选自式 (H-II) 中、

R^{2h} 是氢、 $R^{3h'}$ 是羟基、 R^{6h} 是甲基、 $R^{6h'}$ 是羟基、 $R^{7h'}$ 是乙酰氧基、 R^{10h} 、 R^{12h} 和 R^{16h} 都是甲基、 $R^{16h'}$ 和 $R^{17h'}$ 都是氢、 R^{20h} 是甲基、 $R^{20h'}$ 是氢、 $R^{21h'}$ 是羟基、 R^{21h} 和 $R^{22h'}$ 都是氢、 R^{22h} 是甲基的化合物、

R^{2h} 是氢、 $R^{3h'}$ 是羟基、 R^{6h} 是甲基、 $R^{6h'}$ 是羟基、 $R^{7h'}$ 是羟基、 R^{10h} 、

R^{12h} 和 R^{16h} 都是甲基、 $R^{16h'}$ 和 $R^{17h'}$ 都是氢、 R^{20h} 是甲基、 $R^{20h'}$ 是氢、 $R^{21h'}$ 是羟基、 R^{21h} 和 $R^{22h'}$ 都是氢、 R^{22h} 是甲基的化合物、

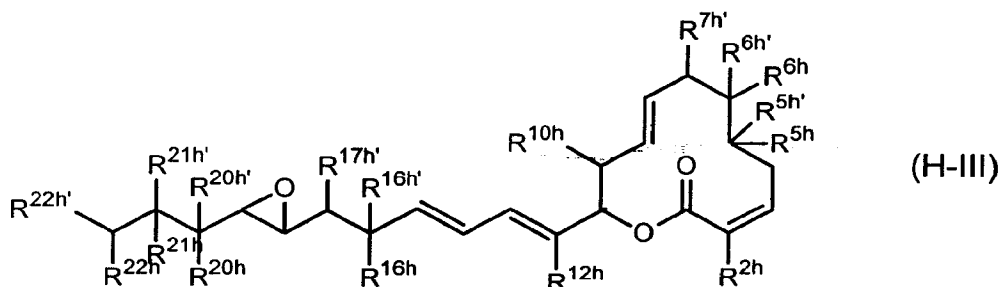
R^{2h} 是氢、 $R^{3h'}$ 是羟基、 R^{6h} 是甲基、 $R^{6h'}$ 是羟基、 $R^{7h'}$ 是乙酰氧基、 R^{10h} 、 R^{12h} 和 R^{16h} 都是甲基、 $R^{16h'}$ 和 $R^{17h'}$ 都是氢、 R^{20h} 是甲基、 $R^{20h'}$ 是氢、 R^{21h} 和 $R^{21h'}$ 一起表示酮结构、 $R^{22h'}$ 是氢、 R^{22h} 是甲基的化合物、

R^{2h} 是氢、 $R^{3h'}$ 是羟基、 R^{6h} 和 $R^{6h'}$ 可一起表示螺环氧乙烷结构、 $R^{7h'}$ 是乙酰氧基、 R^{10h} 、 R^{12h} 和 R^{16h} 都是甲基、 $R^{16h'}$ 和 $R^{17h'}$ 都是氢、 R^{20h} 是甲基、 $R^{20h'}$ 是氢、 $R^{21h'}$ 是羟基、 R^{21h} 和 $R^{22h'}$ 都是氢、 R^{22h} 是甲基的化合物、

R^{2h} 是氢、 $R^{3h'}$ 是羟基、 R^{6h} 是甲基、 $R^{6h'}$ 是乙酰氧基、 $R^{7h'}$ 是乙酰氧基、 R^{10h} 、 R^{12h} 和 R^{16h} 都是甲基、 $R^{16h'}$ 和 $R^{17h'}$ 都是氢、 R^{20h} 是甲基、 $R^{20h'}$ 是氢、 $R^{21h'}$ 是羟基、 R^{21h} 和 $R^{22h'}$ 都是氢、 R^{22h} 是甲基的化合物、和

R^{2h} 是氢、 $R^{3h'}$ 是羟基、 R^{6h} 是甲基、 $R^{6h'}$ 是羟基、 $R^{7h'}$ 是乙酰氧基、 R^{10h} 、 R^{12h} 和 R^{16h} 都是甲基、 $R^{16h'}$ 是氢、 $R^{17h'}$ 是羟基、 R^{20h} 是甲基、 $R^{20h'}$ 是氢、 $R^{21h'}$ 是羟基、 R^{21h} 和 $R^{22h'}$ 都是氢、 R^{22h} 是甲基的化合物中的化合物、或其药理学上允许的盐或其水合物。

16.式 (H-III) 表示的化合物、或其药理学上允许的盐或其水合物。



式中、 R^{2h} 、 R^{5h} 、 R^{6h} 、 R^{10h} 、 R^{12h} 、 R^{16h} 、 R^{20h} 、 R^{21h} 和 R^{22h} 可相同或不同，表示

- (1) 氢、
- (2) 甲基、
- (3) 羟甲基、或

(4) C₂₋₈ 酰氧基甲基;

R^{5h'}、R^{6h'}、R^{7h'}、R^{16h'}、R^{17h'}、R^{20h'}、R^{21h'}和R^{22h'}可相同或不同,表示

(1) 氢、

(2) 羟基

(3) 甲氧基或

(4) C₂₋₈ 酰氧基;

进一步、R^{5h}和R^{5h'}可一起表示酮结构(=O);进一步、R^{21h}和R^{21h'}可一起表示酮结构(=O);进一步、R^{6h}和R^{6h'}可一起表示螺环氧乙烷结构。

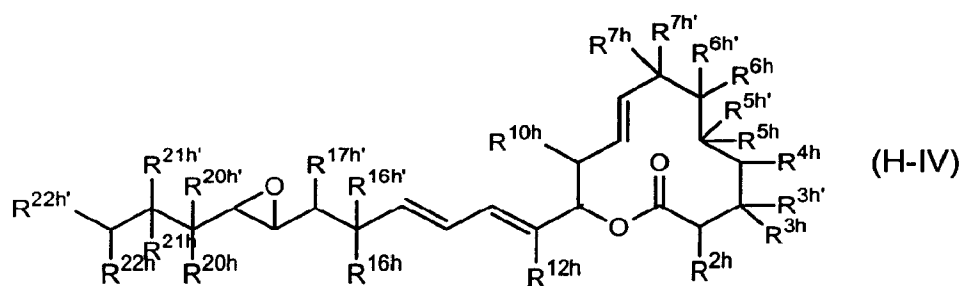
17.选自式(H-III)中、

R^{2h}是氢、R^{5h}和R^{5h'}都是氢、R^{6h}是甲基、R^{6h'}是羟基、R^{7h'}是羟基、R^{10h}、R^{12h}和R^{16h}都是甲基、R^{16h'}和R^{17h'}都是氢、R^{20h}是甲基、R^{20h'}是氢、R^{21h'}是羟基、R^{21h}和R^{22h'}都是氢、R^{22h}是甲基的化合物、

R^{2h}是氢、R^{5h}和R^{5h'}都是氢、R^{6h}是甲基、R^{6h'}是羟基、R^{7h'}是乙酰氧基、R^{10h}、R^{12h}和R^{16h}都是甲基、R^{16h'}和R^{17h'}都是氢、R^{20h}是甲基、R^{20h'}是氢、R^{21h'}是乙酰氧基、R^{21h}和R^{22h'}都是氢、R^{22h}是甲基的化合物、和

R^{2h}是氢、R^{5h}和R^{5h'}都是氢、R^{6h}是甲基、R^{6h'}是羟基、R^{7h'}是乙酰氧基、R^{10h}、R^{12h}和R^{16h}都是甲基、R^{16h'}和R^{17h'}都是氢、R^{20h}是甲基、R^{20h'}是氢、R^{21h'}是羟基、R^{21h}和R^{22h'}都是氢、R^{22h}是甲基的化合物中的化合物、或其药理学上允许的盐或其水合物。

18.式(H-IV)表示的化合物、或其药理学上允许的盐或其水合物。



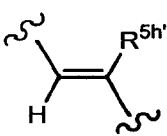
式中、 R^{2h} 、 R^{3h} 、 R^{4h} 、 R^{5h} 、 R^{6h} 、 R^{7h} 、 R^{10h} 、 R^{12h} 、 R^{16h} 、 R^{20h} 、 R^{21h} 和 R^{22h} 可相同或不同，表示

- (1) 氢、
- (2) 甲基、
- (3) 羟甲基、或
- (4) C_{2-8} 酰氧基甲基；

$R^{3h'}$ 、 $R^{5h'}$ 、 $R^{6h'}$ 、 $R^{7h'}$ 、 $R^{16h'}$ 、 $R^{17h'}$ 、 $R^{20h'}$ 、 $R^{21h'}$ 和 $R^{22h'}$ 可相同或不同，表示

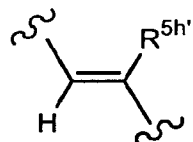
- (1) 氢、
- (2) 羟基
- (3) 甲氧基或
- (4) C_{2-8} 酰氧基；

进一步、 R^{3h} 和 $R^{3h'}$ 可一起表示酮结构(=O)；进一步、 R^{5h} 和 $R^{5h'}$ 可一起表示酮结构(=O)；进一步、 R^{7h} 和 $R^{7h'}$ 可一起表示酮结构(=O)；进一步、 R^{21h} 和 $R^{21h'}$ 可一起表示酮结构(=O)；进一步、 R^{4h} 和 R^{5h} 可形

成单键表示 ；进一步 R^{6h} 和 $R^{6h'}$ 可一起表示螺环氧乙烷结构；条件是、包括限定项 1、2 和 3。

19.选自式 (H-IV) 中

R^{2h} 是氢、 R^{3h} 和 $R^{3h'}$ 一起表示酮结构、 R^{4h} 和 R^{5h} 形成单键表示

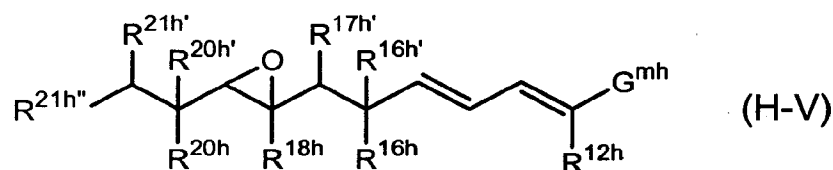


、 $R^{5h'}$ 是氢、 R^{6h} 是甲基、 $R^{6h'}$ 是羟基、 R^{7h} 是氢、 $R^{7h'}$ 是乙酰氧基、 R^{10h} 、 R^{12h} 和 R^{16h} 都是甲基、 $R^{16h'}$ 和 $R^{17h'}$ 都是氢、 R^{20h} 是甲基、 $R^{20h'}$ 是氢、 $R^{21h'}$ 是羟基、 R^{21h} 和 $R^{22h'}$ 都是氢、 R^{22h} 是甲基的化合物、和

R^{2h} 是氢、 R^{3h} 是氢、 $R^{3h'}$ 是羟基、 R^{4h} 、 R^{5h} 和 $R^{5h'}$ 都是氢、 R^{6h} 是甲基、 $R^{6h'}$ 是羟基、 R^{7h} 和 $R^{7h'}$ 可一起表示酮结构、 R^{10h} 、 R^{12h} 和 R^{16h} 都是甲基、

$R^{16h'}$ 和 $R^{17h'}$ 都是氢、 R^{20h} 是甲基、 $R^{20h'}$ 是氢、 $R^{21h'}$ 是羟基、 R^{21h} 和 $R^{22h'}$ 都是氢、 R^{22h} 是甲基的化合物中的化合物、或其药理学上允许的盐或其水合物。

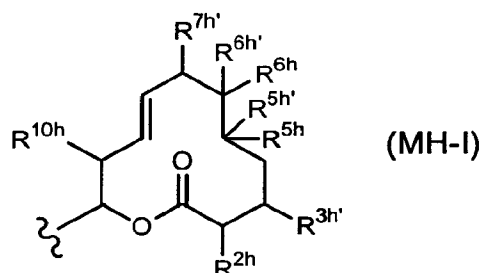
20. 式 (H-V) 表示的化合物、或其药理学上允许的盐或其水合物。



式 (H-V) 中、 R^{12h} 、 R^{16h} 、 $R^{16h'}$ 、 $R^{17h'}$ 、 R^{20h} 、 $R^{20h'}$ 和 $R^{21h'}$ 与式 (H-I) 的定义相同； R^{18h} 表示氢或甲基；

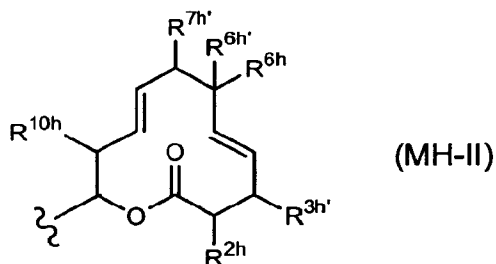
$R^{21h''}$ 表示氢、甲基或乙基； G^{mh} 表示

(1) 式

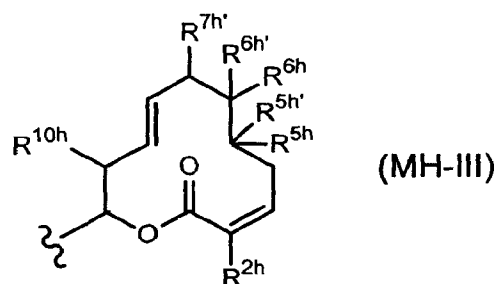


(式中、 R^{2h} 、 $R^{3h'}$ 、 R^{5h} 、 $R^{5h'}$ 、 R^{6h} 、 $R^{6h'}$ 、 $R^{7h'}$ 和 R^{10h} 与式 (H-I) 的定义相同)、

(2) 式

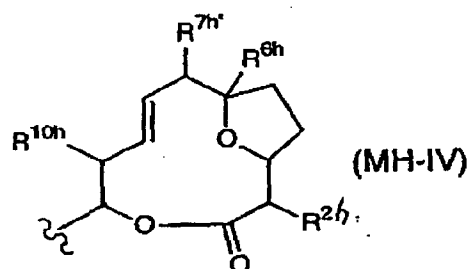


(式中、 R^{2h} 、 $R^{3h'}$ 、 R^{6h} 、 $R^{6h'}$ 、 $R^{7h'}$ 和 R^{10h} 与式(H-II)的定义相同)、
(3) 式



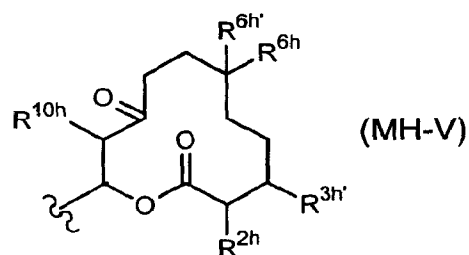
(式中、 R^{2h} 、 R^{5h} 、 $R^{5h'}$ 、 R^{6h} 、 $R^{6h'}$ 、 $R^{7h'}$ 和 R^{10h} 与式(H-III)的定义相同)、

(4) 式



(式中、 R^{2h} 、 R^{6h} 、 $R^{7h'}$ 和 R^{10h} 与(式H-I)的定义相同)、或

(5) 式



(式中、 R^{2h} 、 $R^{3h'}$ 、 R^{6h} 、 $R^{6h'}$ 和 R^{10h} 与式(H-I)的定义相同)；条件是、

包括限定项 1、2 和 3。

21.选自式 (H-V) 中、

G^{mh} 由式 (MH-I) 表示、 R^{2h} 是氢、 $R^{3h'}$ 是羟基、 R^{5h} 和 $R^{5h'}$ 都是氢、 R^{6h} 是甲基、 $R^{6h'}$ 是羟基、 $R^{7h'}$ 是乙酰氧基、 R^{10h} 、 R^{12h} 和 R^{16h} 都是甲基、 $R^{16h'}$ 、 $R^{17h'}$ 和 R^{18h} 都是氢、 R^{20h} 、 $R^{21h'}$ 和 $R^{21h''}$ 都是氢、 $R^{20h'}$ 是羟基的化合物、

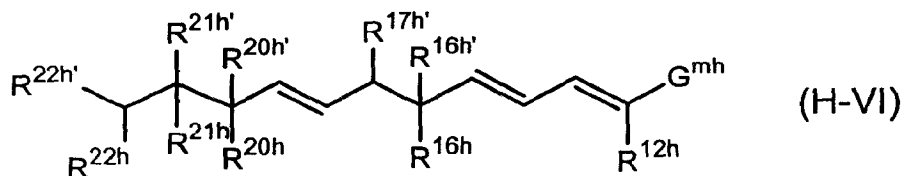
G^{mh} 由式 (MH-I) 表示、 R^{2h} 是氢、 $R^{3h'}$ 是羟基、 R^{5h} 和 $R^{5h'}$ 都是氢、 R^{6h} 是甲基、 $R^{6h'}$ 是羟基、 $R^{7h'}$ 是乙酰氧基、 R^{10h} 、 R^{12h} 和 R^{16h} 都是甲基、 $R^{16h'}$ 是氢、 $R^{17h'}$ 是羟基、 R^{18h} 、 R^{20h} 、 $R^{20h'}$ 、 $R^{21h'}$ 和 $R^{21h''}$ 都是氢的化合物、

G^{mh} 由式 (MH-I) 表示、 R^{2h} 是氢、 $R^{3h'}$ 是羟基、 R^{5h} 和 $R^{5h'}$ 都是氢、 R^{6h} 是甲基、 $R^{6h'}$ 是羟基、 $R^{7h'}$ 是乙酰氧基、 R^{10h} 、 R^{12h} 和 R^{16h} 都是甲基、 $R^{16h'}$ 是羟基、 $R^{17h'}$ 、 R^{18h} 、 R^{20h} 、 $R^{20h'}$ 、 $R^{21h'}$ 和 $R^{21h''}$ 都是氢的化合物、

G^{mh} 由式 (MH-I) 表示、 R^{2h} 是氢、 $R^{3h'}$ 是羟基、 R^{5h} 和 $R^{5h'}$ 都是氢、 R^{6h} 是甲基、 $R^{6h'}$ 是羟基、 $R^{7h'}$ 是乙酰氧基、 R^{10h} 、 R^{12h} 和 R^{16h} 都是甲基、 $R^{16h'}$ 是氢、 $R^{17h'}$ 是羟基、 R^{18h} 是甲基、 R^{20h} 、 $R^{20h'}$ 、 $R^{21h'}$ 和 $R^{21h''}$ 都是氢的化合物、和

G^{mh} 由式 (MH-V) 表示、 R^{2h} 是氢、 $R^{3h'}$ 是羟基、 R^{6h} 是甲基、 $R^{6h'}$ 是羟基、 R^{10h} 、 R^{12h} 和 R^{16h} 都是甲基、 $R^{16h'}$ 、 $R^{17h'}$ 、 R^{18h} 和 $R^{20h'}$ 都是氢、 R^{20h} 是甲基、 $R^{21h'}$ 是羟基、 $R^{21h''}$ 是乙基的化合物中的化合物、或其药理学上允许的盐或其水合物。

22.式 (H-VI) 表示的化合物、或其药理学上允许的盐或其水合物。



式中、 R^{12h} 、 R^{16h} 、 $R^{16h'}$ 、 $R^{17h'}$ 、 R^{20h} 、 $R^{20h'}$ 、 R^{21h} 、 $R^{21h'}$ 、 R^{22h} 和 $R^{22h'}$ 与

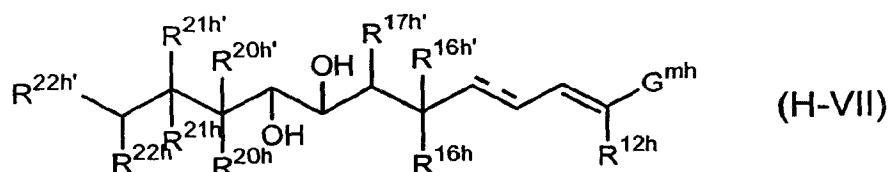
式 (H-I) 的定义相同; G^{mh} 与式 (H-V) 的定义相同。

23. 选自式 (H-VI) 中

G^{mh} 由式 (MH-I) 表示、 R^{2h} 是氢、 $R^{3h'}$ 是羟基、 R^{5h} 和 $R^{5h'}$ 都是氢、 R^{6h} 是甲基、 $R^{6h'}$ 是羟基、 $R^{7h'}$ 是乙酰氧基、 R^{10h} 、 R^{12h} 和 R^{16h} 都是甲基、 $R^{16h'}$ 和 $R^{17h'}$ 都是氢、 R^{20h} 是甲基、 $R^{20h'}$ 和 R^{21h} 都是氢、 $R^{21h'}$ 和 $R^{22h'}$ 都是羟基、和 R^{22h} 是甲基的化合物、和

G^{mh} 由式 (MH-I) 表示、 R^{2h} 是氢、 $R^{3h'}$ 是羟基、 R^{5h} 和 $R^{5h'}$ 都是氢、 R^{6h} 是甲基、 $R^{6h'}$ 是羟基、 $R^{7h'}$ 是乙酰氧基、 R^{10h} 、 R^{12h} 和 R^{16h} 都是甲基、 $R^{16h'}$ 和 $R^{17h'}$ 都是氢、 R^{20h} 是甲基、 $R^{20h'}$ 、 R^{21h} 和 $R^{22h'}$ 都是氢、 $R^{21h'}$ 是羟基、和 R^{22h} 是甲基的化合物中的化合物、或其药理学上允许的盐或其水合物。

24. 式 (H-VII) 表示的化合物、或其药理学上允许的盐或其水合物。



式中、 G^{mh} 与式 (H-V) 的定义相同; \equiv 表示单键或双键; R^{12h} 、 R^{16h} 、 $R^{16h'}$ 、 $R^{17h'}$ 、 R^{20h} 、 $R^{20h'}$ 、 R^{21h} 、 $R^{21h'}$ 、 R^{22h} 和 $R^{22h'}$ 与式 (H-I) 的定义相同。

25. 式 (H-VII) 中

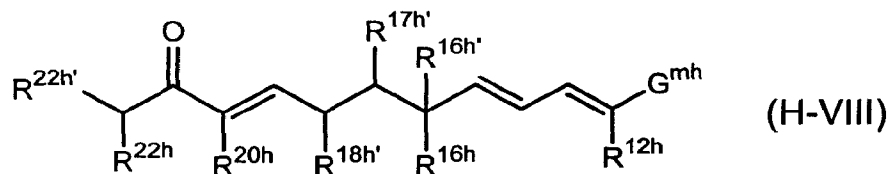
G^{mh} 由式 (MH-I) 表示、 \equiv 表示双键、 R^{2h} 是氢、 $R^{3h'}$ 是羟基、 R^{5h} 和 $R^{5h'}$ 都是氢、 R^{6h} 是甲基、 $R^{6h'}$ 是羟基、 $R^{7h'}$ 是乙酰氧基、 R^{10h} 、 R^{12h} 和 R^{16h} 都是甲基、 $R^{16h'}$ 和 $R^{17h'}$ 都是氢、 R^{20h} 是甲基、 $R^{20h'}$ 、 R^{21h} 和 $R^{22h'}$ 都是氢、 $R^{21h'}$ 是羟基和 R^{22h} 是甲基的化合物、

G^{mh} 由式 (MH-I) 表示、 \equiv 表示单键、 R^{2h} 是氢、 $R^{3h'}$ 是羟基、 R^{5h} 和 $R^{5h'}$ 都是氢、 R^{6h} 是甲基、 $R^{6h'}$ 是羟基、 $R^{7h'}$ 是乙酰氧基、 R^{10h} 、 R^{12h} 和

R^{16h} 都是甲基、 $R^{16h'}$ 和 $R^{17h'}$ 都是氢、 R^{20h} 是甲基、 $R^{20h'}$ 、 R^{21h} 和 $R^{22h'}$ 都是氢、 $R^{21h'}$ 是羟基和 R^{22h} 是甲基的化合物和

G^{mh} 由式 (MH-II) 表示、 \equiv 表示双键、 R^{2h} 是氢、 $R^{3h'}$ 是羟基、 R^{6h} 是甲基、 $R^{6h'}$ 是羟基、 $R^{7h'}$ 是乙酰氧基、 R^{10h} 、 R^{12h} 和 R^{16h} 都是甲基、 $R^{16h'}$ 和 $R^{17h'}$ 都是氢、 R^{20h} 是甲基、 $R^{20h'}$ 、 R^{21h} 和 $R^{22h'}$ 都是氢、 $R^{21h'}$ 是羟基、和 R^{22h} 是甲基的化合物中的化合物、或其药理学上允许的盐或其水合物。

26. 式 (H-VIII) 表示的化合物、或其药理学上允许的盐或其水合物。



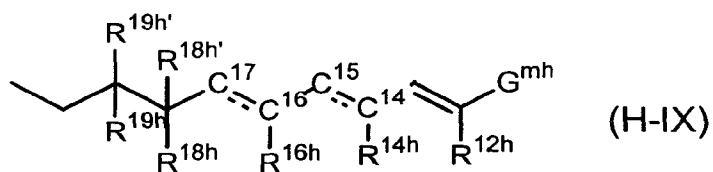
式中、 G^{mh} 、 R^{12h} 、 R^{16h} 、 $R^{16h'}$ 、 $R^{17h'}$ 、 R^{20h} 、 R^{22h} 和 $R^{22h'}$ 与式 (H-I) 的定义相同； $R^{18h'}$ 表示氢或羟基。

27. 选自式 (H-VIII) 中、

G^{mh} 由式 (MH-I) 表示、 R^{2h} 是氢、 $R^{3h'}$ 是羟基、 R^{5h} 和 $R^{5h'}$ 都是氢、 R^{6h} 是甲基、 $R^{6h'}$ 是羟基、 $R^{7h'}$ 是乙酰氧基、 R^{10h} 、 R^{12h} 和 R^{16h} 都是甲基、 $R^{16h'}$ 和 $R^{17h'}$ 都是氢、 $R^{18h'}$ 是羟基、 R^{20h} 是甲基、 $R^{22h'}$ 是羟基、和 R^{22h} 是甲基的化合物、和

G^{mh} 由式 (MH-I) 表示、 R^{2h} 是氢、 $R^{3h'}$ 是羟基、 R^{5h} 和 $R^{5h'}$ 都是氢、 R^{6h} 是甲基、 $R^{6h'}$ 是羟基、 $R^{7h'}$ 是乙酰氧基、 R^{10h} 、 R^{12h} 和 R^{16h} 都是甲基、 $R^{16h'}$ 和 $R^{17h'}$ 都是氢、 $R^{18h'}$ 是羟基、 R^{20h} 是甲基、 $R^{22h'}$ 是氢、和 R^{22h} 是甲基的化合物中的化合物、或其药理学上允许的盐或其水合物。

28. 式 (H-IX) 表示的化合物、或其药理学上允许的盐或其水合物。



式中、 G^{mh} 与式H-V的定义相同； $C^{14}=C^{15}$ 和 $C^{16}=C^{17}$ 可相同或不同，表示单键或双键； R^{12h} 、 R^{16h} 、 R^{18h} 与式(H-V)定义相同； R^{14h} 表示氢或甲基； $R^{18h'}$ 表示氢或羟基； R^{19h} 和 $R^{19h'}$ (1) 相同或不同，表示氢、甲基或羟基、或 (2) R^{19h} 和 $R^{19h'}$ 可一起表示酮结构(=O)。

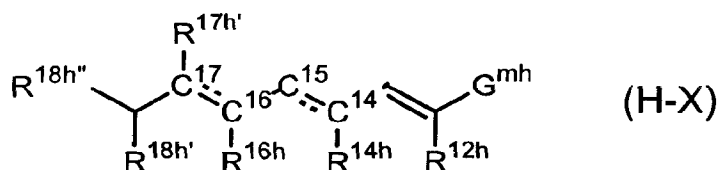
29.选自式(H-IX)中

G^{mh} 由式(MH-I)表示、 $C^{14}=C^{15}$ 是双键、 $C^{16}=C^{17}$ 是单键、 R^{2h} 是氢、 $R^{3h'}$ 是羟基、 R^{5h} 和 $R^{5h'}$ 都是氢、 R^{6h} 是甲基、 $R^{6h'}$ 是羟基、 $R^{7h'}$ 是乙酰氧基、 R^{10h} 、 R^{12h} 和 R^{16h} 都是甲基、 R^{14h} 和 R^{18h} 和 R^{19h} 都是氢、和 $R^{18h'}$ 和 $R^{19h'}$ 都是羟基的化合物、

G^{mh} 由式(MH-I)表示、 $C^{14}=C^{15}$ 是单键、 $C^{16}=C^{17}$ 是双键、 R^{2h} 是氢、 $R^{3h'}$ 是羟基、 R^{5h} 和 $R^{5h'}$ 都是氢、 R^{6h} 是甲基、 $R^{6h'}$ 是羟基、 $R^{7h'}$ 是乙酰氧基、 R^{10h} 和 R^{14h} 都是甲基、 R^{12h} 和 R^{16h} 都是氢、 R^{18h} 是甲基、 $R^{18h'}$ 是羟基、 R^{19h} 和 $R^{19h'}$ 一起表示酮结构的化合物、和

G^{mh} 由式(MH-I)表示、 $C^{14}=C^{15}$ 是单键、 $C^{16}=C^{17}$ 是双键、 R^{2h} 是氢、 $R^{3h'}$ 是羟基、 R^{5h} 和 $R^{5h'}$ 都是氢、 R^{6h} 是甲基、 $R^{6h'}$ 是羟基、 $R^{7h'}$ 是乙酰氧基、 R^{10h} 和 R^{14h} 都是甲基、 R^{12h} 和 R^{16h} 都是氢、 R^{18h} 是甲基、 $R^{18h'}$ 是羟基、 R^{19h} 是氢、 $R^{19h'}$ 是羟基的化合物中的化合物、或其药理学上允许的盐或其水合物。

30.式(H-X)表示的化合物、或其药理学上允许的盐或其水合物。



式中、 G^{mh} 、 R^{16h} 、 $R^{17h'}$ 与式(H-V)定义相同； R^{14h} 表示氢或甲基； $C^{14}=C^{15}$ 和 $C^{16}=C^{17}$ 可相同或不同，表示单键或双键； $R^{18h'}$ 是氢或羟基； $R^{18h''}$ 表示(1)甲基或(2)式(R-F)。

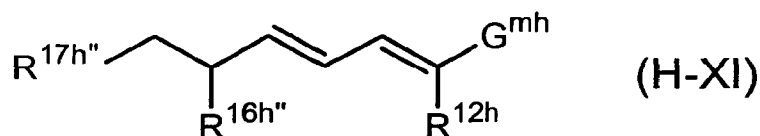
31.选自式(H-X)中

G^{mh} 由式(MH-I)表示、 $R^{18h''}$ 由式(R-F)表示、 $C^{14}=C^{15}$ 是双键、 $C^{16}=C^{17}$ 是单键、 R^{2h} 是氢、 $R^{3h'}$ 是羟基、 R^{5h} 和 $R^{5h'}$ 都是氢、 R^{6h} 是甲基、 $R^{6h'}$ 是羟基、 $R^{7h'}$ 是乙酰氧基、 R^{10h} 、 R^{12h} 和 R^{16h} 都是甲基、 R^{14h} 和 $R^{17h'}$ 都是氢、 $R^{18h'}$ 是羟基、 R^{f3a} 和 R^{f5} 都是甲基、 R^{f3b} 和 R^{f4b} 都是氢、 R^{f4a} 是羟基的化合物、

G^{mh} 由式(MH-I)表示、 $C^{14}=C^{15}$ 是单键、 $C^{16}=C^{17}$ 是双键、 R^{2h} 是氢、 $R^{3h'}$ 是羟基、 R^{5h} 和 $R^{5h'}$ 都是氢、 R^{6h} 是甲基、 $R^{6h'}$ 是羟基、 $R^{7h'}$ 是乙酰氧基、 R^{10h} 和 R^{14h} 都是甲基、 R^{12h} 、 R^{16h} 和 $R^{17h'}$ 都是氢、 $R^{18h'}$ 是羟基、 $R^{18h''}$ 是甲基的化合物、和

G^{mh} 由式(MH-I)表示、 $C^{14}=C^{15}$ 是双键、 $C^{16}=C^{17}$ 是单键、 R^{2h} 是氢、 $R^{3h'}$ 是羟基、 R^{5h} 和 $R^{5h'}$ 都是氢、 R^{6h} 是甲基、 $R^{6h'}$ 是羟基、 $R^{7h'}$ 是乙酰氧基、 R^{10h} 、 R^{12h} 和 R^{16h} 都是甲基、 R^{14h} 和 $R^{18h'}$ 都是氢、 $R^{17h'}$ 是羟基、 $R^{18h''}$ 是甲基的化合物中的化合物、或其药理学上允许的盐或其水合物。

32.式(H-XI)表示的化合物、或其药理学上允许的盐或其水合物。



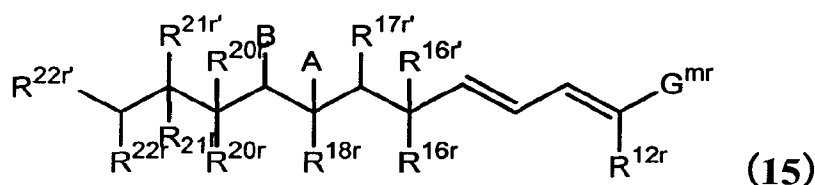
式中、 G^{mh} 和 R^{12h} 与式(H-V)的定义相同； $R^{16h''}$ 表示氢、甲基或羟基； $R^{17h''}$ 表示(1)氢、或(2)式(R-F)。

33.选自式(H-XI)中

G^{mh} 由式 (MH-I) 表示、 $R^{17h''}$ 由式 (R-F) 表示、 R^{2h} 是氢、 $R^{3h'}$ 是羟基、 R^{5h} 和 $R^{5h'}$ 都是氢、 R^{6h} 是甲基、 $R^{6h'}$ 是羟基、 $R^{7h'}$ 是乙酰氧基、 R^{10h} 、 R^{12h} 和 $R^{16h''}$ 都是甲基、 R^{f3a} 和 R^{f4a} 都是羟基、 R^{f3b} 是氢、 R^{f4b} 是甲基、 R^{f5} 是乙基的化合物、和

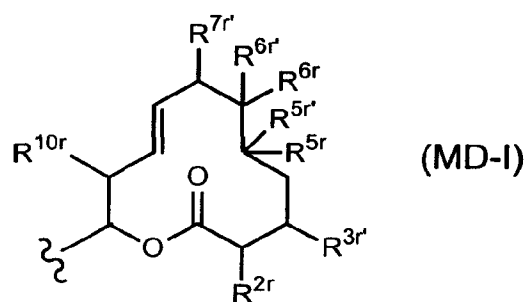
G^{mh} 由式 (MH-I) 表示、 R^{2h} 是氢、 $R^{3h'}$ 是羟基、 R^{5h} 、 $R^{5h'}$ 和 $R^{6h'}$ 都是氢、 R^{6h} 是甲基、 $R^{7h'}$ 是乙酰氧基、 R^{10h} 和 R^{12h} 都是甲基、 $R^{16h''}$ 是羟基、 $R^{17h''}$ 是氢的化合物中的化合物、或其药理学上允许的盐或其水合物。

34. 式 (15) 表示的化合物、或其药理学上允许的盐或其水合物。



式 (15) 中、 G^{mr} 表示，

(1) 式



[式中、 R^{2r} 、 $R^{3r'}$ 、 R^{5r} 、 $R^{5r'}$ 、 R^{6r} 、 $R^{6r'}$ 、 $R^{7r'}$ 和 R^{10r} 可相同或不同，表示

1) 氢、

2) 可具有取代基的甲基

3) $-OR^H$ (式中、 R^H 表示①氢、②甲基或③乙酰基)

4) $-OR^D$ {式中、 R^D 表示分别可具有取代基的

① C_{1-22} 烷基 (条件是、甲基时必须具有取代基)

- ② $-\text{CH}_2\text{Ar}$ 、
- ③ C_{3-22} 酰基、
- ④ C_{3-22} 不饱和酰基、
- ⑤ $-\text{COR}^{\text{co}}$ 、
- ⑥ C_{1-22} 烷基磺酰基、
- ⑦ 苯磺酰基 或
- ⑧ $-\text{SiR}^{\text{s1}}\text{R}^{\text{s2}}\text{R}^{\text{s3}}$

5) 卤素 或

6) 由 $-\text{R}^{\text{M}}-\text{NR}^{\text{N1}}\text{R}^{\text{N2}}$ 表示

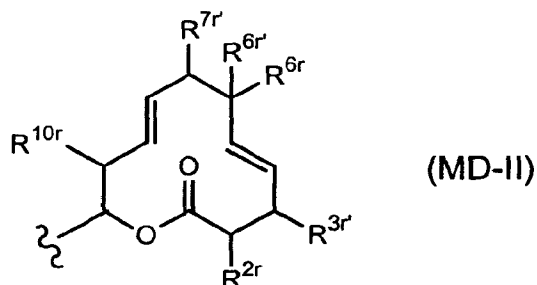
(Ar 、 R^{co} 、 R^{s1} 、 R^{s2} 、 R^{s3} 、 R^{M} 、 R^{N1} 、 R^{N2} 与式 5 的定义相同)；

进一步、 $\text{R}^{5\text{r}}$ 和 $\text{R}^{5\text{r}'}$ 可一起表示酮结构；

进一步、 $\text{R}^{6\text{r}}$ 和 $\text{R}^{6\text{r}'}$ 可一起表示螺环氧乙烷结构或挂亚甲基结构；

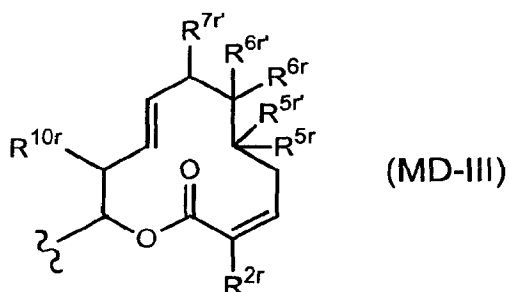
进一步、 $\text{R}^{6\text{r}}$ 和 $\text{R}^{6\text{r}'}$ 的任意一方和 $\text{R}^{7\text{r}'}$ 可一起表示 1, 3-二氧杂环戊烷环]、

(2) 式



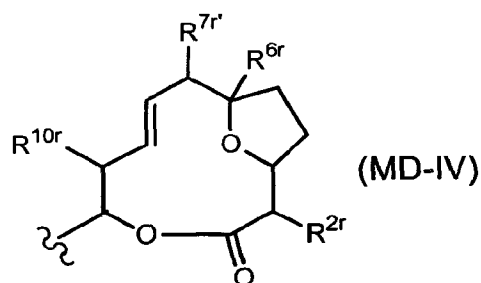
(式中、 $\text{R}^{2\text{r}}$ 、 $\text{R}^{3\text{r}'}$ 、 $\text{R}^{6\text{r}}$ 、 $\text{R}^{6\text{r}'}$ 、 $\text{R}^{7\text{r}'}$ 和 $\text{R}^{10\text{r}}$ 与上述定义相同)、

(3) 式



(式中、 R^{2r} 、 R^{5r} 、 $R^{5r'}$ 、 R^{6r} 、 $R^{6r'}$ 、 $R^{7r'}$ 和 R^{10r} 与上述定义相同)、

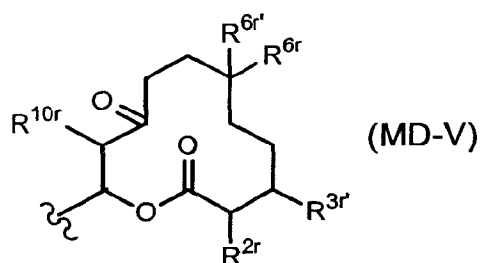
(4) 式



(式中、 R^{2r} 、 R^{6r} 、 $R^{7r'}$ 和 R^{10r} 与上述定义相同)

或

(5) 式



(式中、 R^{2r} 、 $R^{3r'}$ 、 R^{6r} 、 $R^{6r'}$ 和 R^{10r} 与上述定义相同)；

R^{12r} 、 R^{16r} 、 $R^{16r'}$ 、 $R^{17r'}$ 、 R^{18r} 、 R^{20r} 、 $R^{20r'}$ 、 R^{21r} 、 $R^{21r'}$ 、 R^{22r} 和 $R^{22r'}$ 可相同或不同，表示

1) 氢、

2) 可被取代的甲基

3) $-OR^H$ (式中、 R^H 表示①氢、②甲基或③乙酰基) 或

4) $-OR^D$ {式中、 R^D 表示分别可具有取代基的

① C_{1-22} 烷基 (条件是、甲基时必须具有取代基)

② $-CH_2Ar$ 、

③ C_{3-22} 酰基、

④C₃₋₂₂ 不饱和酰基、

⑤-COR^{co}、

⑥C₁₋₂₂ 烷基磺酰基、

⑦苯磺酰基 或

⑧-SiR^{s1}R^{s2}R^{s3}}

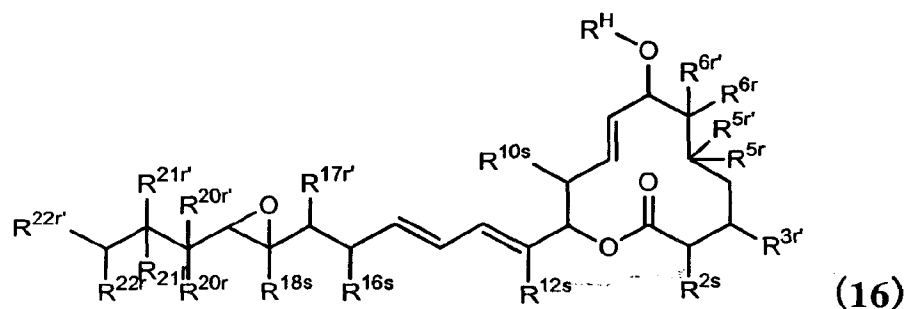
5) 卤素 或

6) 由-R^M-NR^{N1}R^{N2}表示 (Ar、R^{co}、R^{s1}、R^{s2}、R^{s3}、R^M、R^{N1}、R^{N2}与式5的定义相同)；

进一步 R^{21r} 和 R^{21r'} 可一起表示①酮结构 (=O) 或肟结构 (=NOR^{ox}:式中 R^{ox}与式5的定义相同)；

A 和 B 之一是 1) 卤素或 2) 分别可具有取代基的①烷基磺酰氧基或②苯磺酰氧基或③C₁₋₂₂ 烷氧基时、另一个是 1) 羟基或 2) 分别可具有取代基的①C₁₋₂₂ 烷氧基或②C₂₋₂₂ 酰氧基。

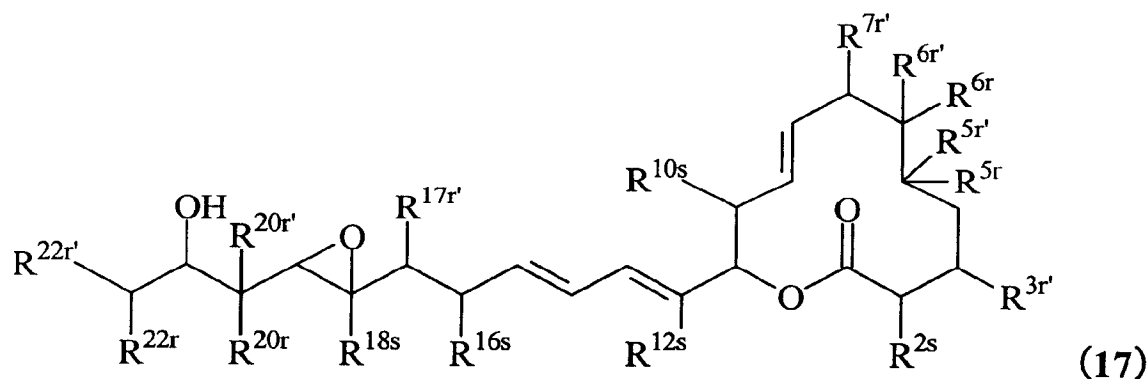
35.式 (16) 表示的化合物、或其药理学上允许的盐或其水合物。



式 (16) 中、R^{3r}、R^{5r}、R^{5r'}、R^{6r}、R^{6r'}、R^H、R^{17r}、R^{20r}、R^{20r'}、R^{21r}、R^{21r'}、R^{22r} 和 R^{22r'} 与式 15 的定义相同；

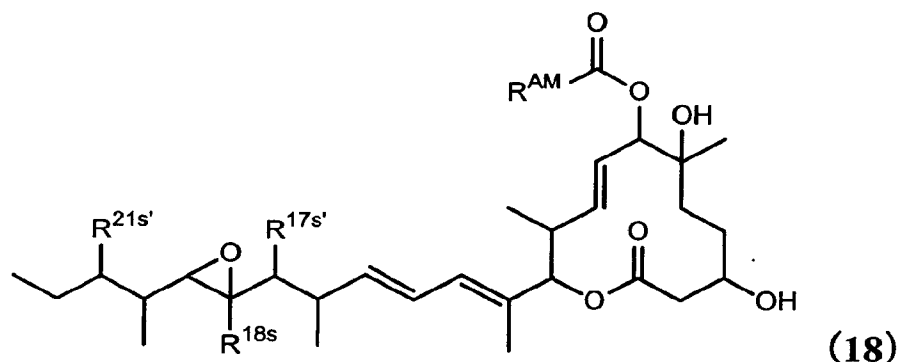
R^{2s}、R^{10s}、R^{12s}、R^{16s}、和 R^{18s} 可相同或不同，表示氢或甲基；条件是、包括限定项 3。

36.式 (17) 表示的化合物、或其药理学上允许的盐或其水合物。



式 (17) 中、 R^{3r} 、 R^{5r} 、 $R^{5r'}$ 、 R^{6r} 、 $R^{6r'}$ 、 $R^{7r'}$ 、 $R^{17r'}$ 、 R^{20r} 、 $R^{20r'}$ 、 R^{22r} 和 $R^{22r'}$ 与式 15 的定义相同； R^{2s} 、 R^{10s} 、 R^{12s} 、 R^{16s} 和 R^{18s} 与式 16 的定义相同、条件是、包含限定项 3。

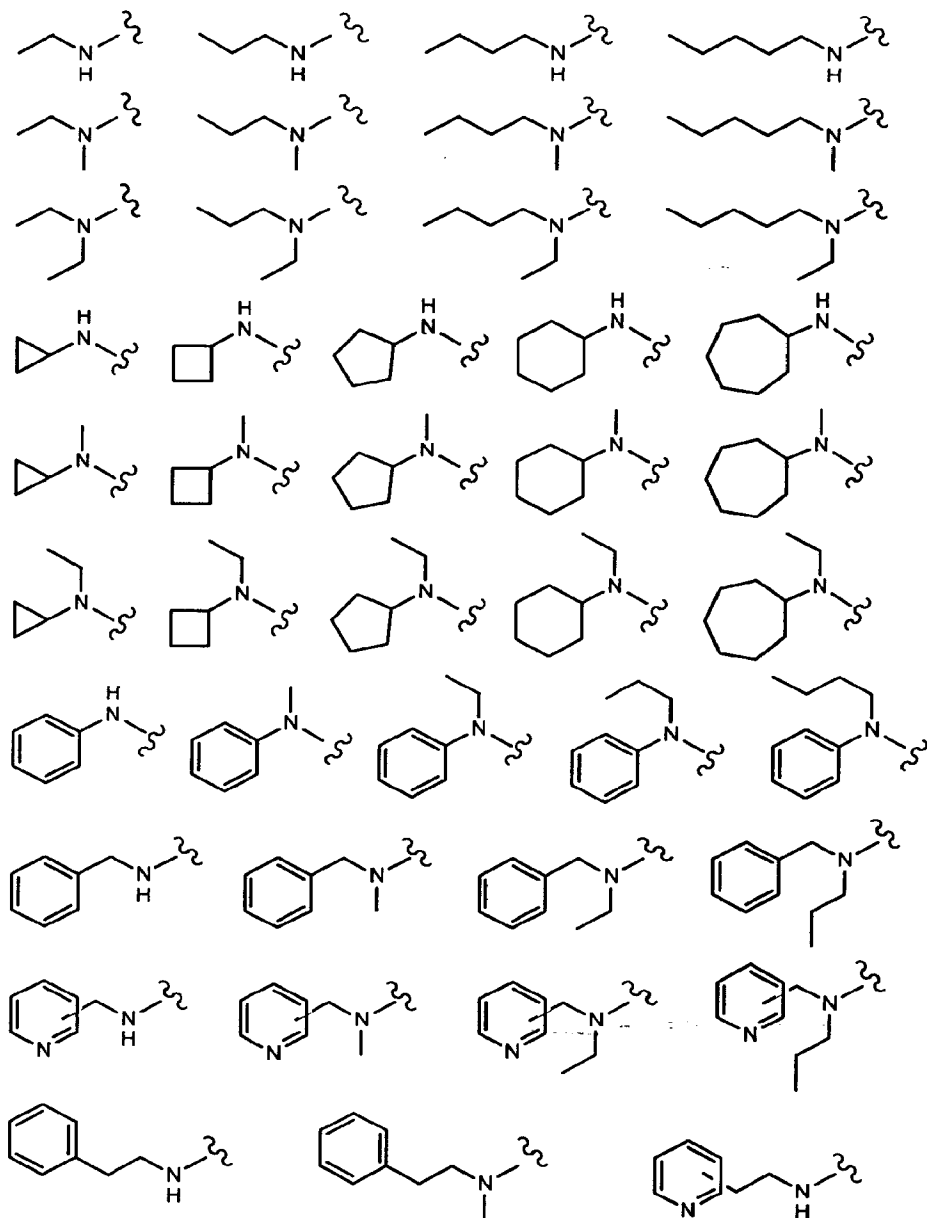
37. 式 (18) 表示的化合物、或其药理学上允许的盐或其水合物。

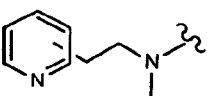


式 (18) 中、 $R^{17s'}$ 表示氢或羟基； R^{18s} 表示氢或甲基； $R^{21s'}$ 表示羟基或甲氧基； R^{AM} 表示 $-NR^{am1}R^{am2}$

[式中 R^{am1} 和 R^{am2} (1) 相同或不同，表示 1) 氢、或 2) 分别可具有取代基的① C_{1-22} 烷基、② C_{3-8} 环烷基、③不饱和 C_{3-22} 烷基、④ C_{2-22} 酰基、⑤不饱和 C_{3-22} 酰基、⑥ C_{6-14} 芳基、⑦ C_{3-8} 环烯基、⑧5~14 员环杂芳基、⑨芳烷基、⑩杂芳烷基、⑪ C_{1-22} 烷基磺酰基、⑫苯磺酰基、⑬氮杂环丁烷-2-基、⑭吡咯烷-3-基、⑮哌嗪-4-基或⑯高哌嗪-4-基、或 (2) $NR^{am1}R^{am2}$ 可一起表示可具有取代基的 3~14 员环的含氮非芳香族杂环。

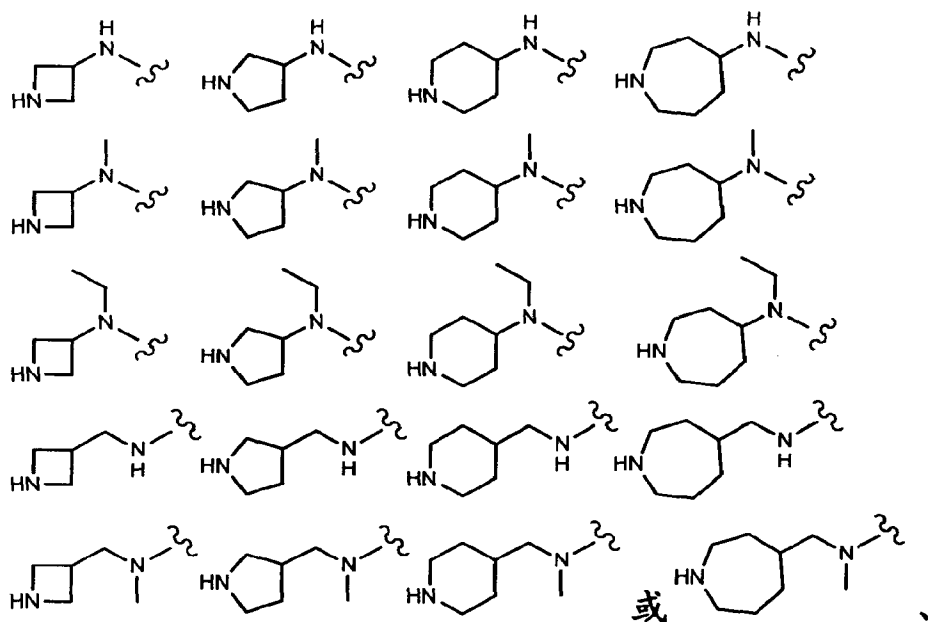
38.选自式(18)中、

(1) R^{AM} 表示、

或 、进一步可具有 1~4 个选自羟基、氨基、N-甲基氨基、N-乙基氨基、N, N-二甲基氨基、N, N-二乙基氨基、N-乙基-N-甲基氨基、氮杂环丁烷-1-基、吡咯烷-1-基、哌啶-1-基、吗啉-1-基、硫代吗啉-1-基、哌嗪-1-基、4-甲基哌嗪-1-基、4-乙基哌嗪-1-基、N-(2-羟基乙基)氨基、N-(3-羟丙基)氨基、N-(2-羟基乙基)-N-甲基氨基、N-(3-羟丙基)-N-

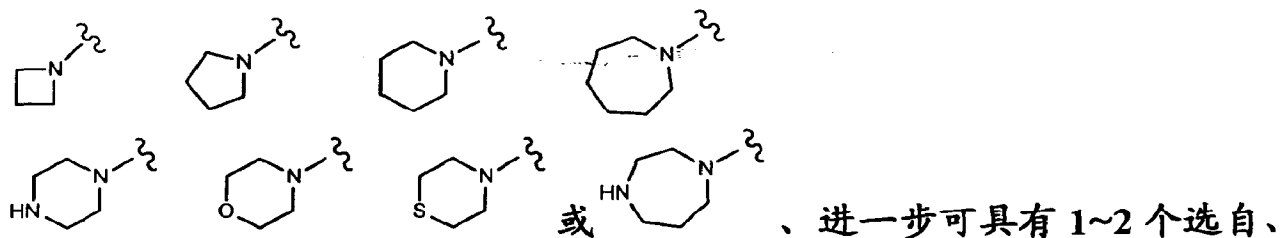
甲基氨基、N-(2-羟基乙基)-N-乙基氨基、或N-(3-羟丙基)-N-乙基氨基的取代基的化合物、

(2) R^{AM} 表示



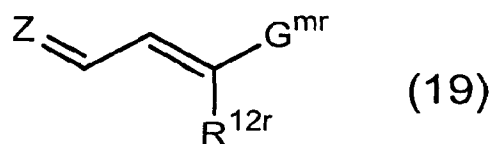
进一步可具有 1~4 个选自甲基、乙基、正丙基、羟基、羟甲基、2-羟基乙基、3-羟丙基的取代基的化合物、和

(3) R^{AM} 表示、

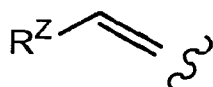


、进一步可具有 1~2 个选自、甲基、乙基、正丙基、羟基、羟甲基、2-羟基乙基、3-羟丙基、氨基、N-甲基氨基、N-乙基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基、N-乙基-N-甲基氨基、氮杂环丁烷-1-基、吡咯烷-1-基、哌啶-1-基、吗啉-1-基、硫代吗啉-1-基的取代基的化合物的化合物、或其药理学上允许的盐或其水合物。

39.式 (19) 表示的化合物、或其药理学上允许的盐或其水合物。

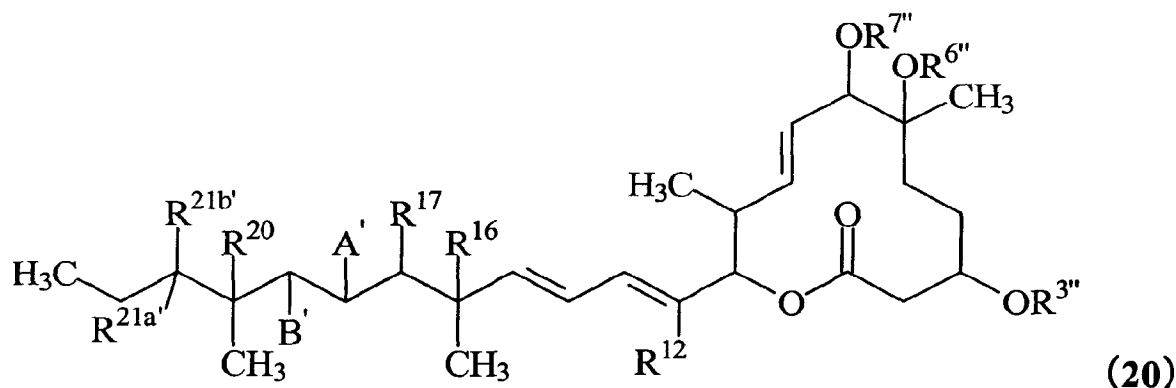


式中、 G^{mr} 和 R^{12r} 与式 (15) 的定义相同；Z 表示氧或式



{式中、 R^Z 表示 (1) 氢或 (2) 可具有取代基和环氧结构的 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 链烯基或 C_{1-8} 炔基}。

40.式 (20) 表示的化合物、或其药理学上允许的盐或其水合物。



式 (20) 中、 A' 、 B' 与氧连接即一起表示环氧结构、或任一方是羟基且另一个是氯、溴、羟基、甲氧基中的任一个； $R^{21a'}$ 、 $R^{21b'}$ 与氧连接即一起表示酮结构、或任意一方是氢且另一方表示羟基、甲氧基、 $-OR^m$ 中的任一个； $R^{3''}$ 、 $R^{6''}$ 、 $R^{7''}$ 可相同或不同，表示氢、乙酰基、 $-R^m$ ； R^{16} 、 R^{17} 、 R^{20} 可相同或不同，表示氢、羟基、 $-OR^m$ ； R^{12} 表示甲基、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2OR^m$ 。

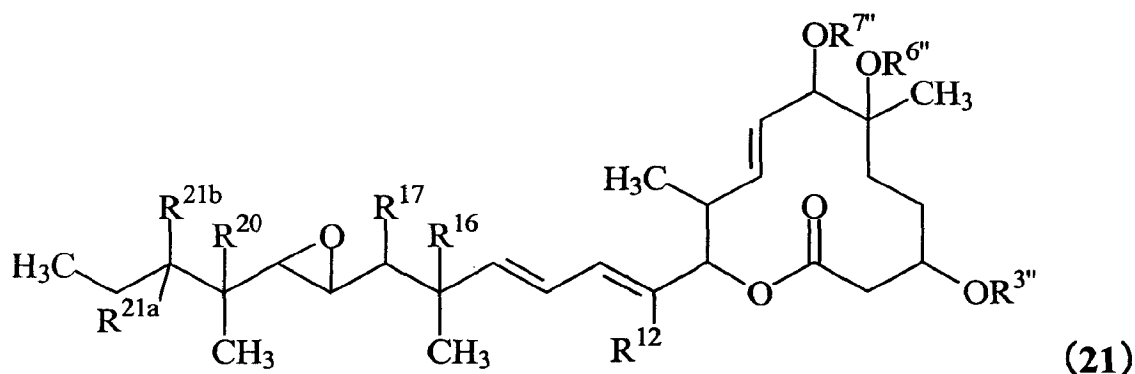
[这里、 R^m 表示 C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_8 酰基、 $R^{bn}CH_2$ 、 $R^{bn}CO$ 、或 $R^{n1}R^{n2}NCO$ ； R^{bn} 为可具有 1 个或以上以下列举的取代基的 C_6 - C_{10} 芳基、 C_5 - C_{14} 杂芳基、 R^{n1} 、 R^{n2} 可相同或不同，表示氢、 C_1 - C_8 烷基、 C_3 - C_7 环烷基、可具有 1 个

或以上以下列举的取代基的苺基、或 R^{n1} 和 R^{n2} 可一起表示吡咯烷、哌啶、哌嗪、N-取代的哌嗪、吗啉；

这里所说的取代基指以下的取代基。

- a) C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_8 烷氧基、 C_2 - C_8 酰基、
- b) 氟、氯、溴、碘、
- c) 羧酸、磺酸、羧酸酯、氮上可具有取代基的羧酸酰胺、
- d) 硝基、氨基、N-单取代氨基、N, N-二取代氨基、
- e) 羟基、硫醇、 C_1 - C_8 烷基硫基、 C_1 - C_8 烷基亚砷、 C_1 - C_8 烷基砷；条件是、包括限定项 1、2 和 3。

41.式 (21) 表示的化合物、或其药理学上允许的盐或其水合物。



式 (21) 中、 $R^{3''}$ 、 $R^{6''}$ 表示氢、 $R^{7''}$ 表示氢或乙酰基、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{20} 可相同或不同，表示氢、羟基、 R^{21a} 、 R^{21b} 与氧连接一起表示酮结构、或任意一方是羟基或甲氧基且另一方表示氢、 R^{12} 表示甲基或 $-CH_2OH$ ；条件是、包括限定项 1、2 和 3。

42.式 (21) 中 $R^{3''}$ 、 $R^{6''}$ 、 R^{17} 是氢、 $R^{7''}$ 是氢或乙酰基、 R^{16} 、 R^{20} 可相同或不同，表示氢或羟基、 R^{21a} 、 R^{21b} 可一起与氧连接、或一方是羟基且另一方是氢、 R^{12} 是甲基的化合物、或其药理学上允许的盐或其水合物。

43.式 (21) 中 $R^{3''}$ 、 $R^{6''}$ 、 R^{17} 是氢、 $R^{7''}$ 是乙酰基、 R^{16} 、 R^{17} 可相同或不同，

是氢或羟基、 R^{21a} 、 R^{21b} 可一起与氧连接、或一方是羟基且另一方是氢、 R^{12} 表示甲基或 $-CH_2OH$ 的化合物、或其药理学上允许的盐或其水合物。

44.式(21)中 $R^{3''}$ 、 $R^{6''}$ 、 $R^{7''}$ 、 R^{17} 、 R^{20} 、 R^{21a} 是氢、 R^{16} 、 R^{21b} 是羟基、 R^{12} 是甲基的化合物、或其药理学上允许的盐或其水合物。

45.式(21)中 $R^{3''}$ 、 $R^{6''}$ 、 $R^{7''}$ 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{21a} 是氢、 R^{20} 、 R^{21b} 是羟基、 R^{12} 是甲基的化合物、或其药理学上允许的盐或其水合物。

46.式(21)中 $R^{3''}$ 、 $R^{6''}$ 、 $R^{7''}$ 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{20} 、 R^{21a} 是氢、 R^{21b} 是羟基、 R^{12} 是甲基的化合物、或其药理学上允许的盐或其水合物。

47.式(21)中 $R^{3''}$ 、 $R^{6''}$ 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{21a} 是氢、 R^{20} 、 R^{21b} 是羟基、 $R^{7''}$ 是乙酰基、 R^{12} 是甲基的化合物、或其药理学上允许的盐或其水合物。

48.式(21)中 $R^{3''}$ 、 $R^{6''}$ 、 R^{17} 、 R^{20} 、 R^{21a} 是氢、 R^{16} 、 R^{21b} 是羟基、 $R^{7''}$ 是乙酰基、 R^{12} 是甲基的化合物、或其药理学上允许的盐或其水合物。

49.式(21)中 $R^{3''}$ 、 $R^{6''}$ 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{20} 是氢、 R^{21a} 、 R^{21b} 可一起与氧连接、 $R^{7''}$ 是乙酰基、 R^{12} 是甲基的化合物、或其药理学上允许的盐或其水合物。

50.式(21)中 $R^{3''}$ 、 $R^{6''}$ 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{20} 、 R^{21a} 是氢、 R^{21b} 是羟基、 $R^{7''}$ 是乙酰基、 R^{12} 是甲基的化合物、或其药理学上允许的盐或其水合物。

51.选自上述任一项中记载的化合物、或其药理学上允许的盐、或其水合物中的至少1种作为有效成分的药物。

药物,优选是对控制基因表达有效的疾病的预防·治疗剂、对VEGF产生抑制作用有效的疾病的预防·治疗剂、对血管新生抑制作用有效的疾

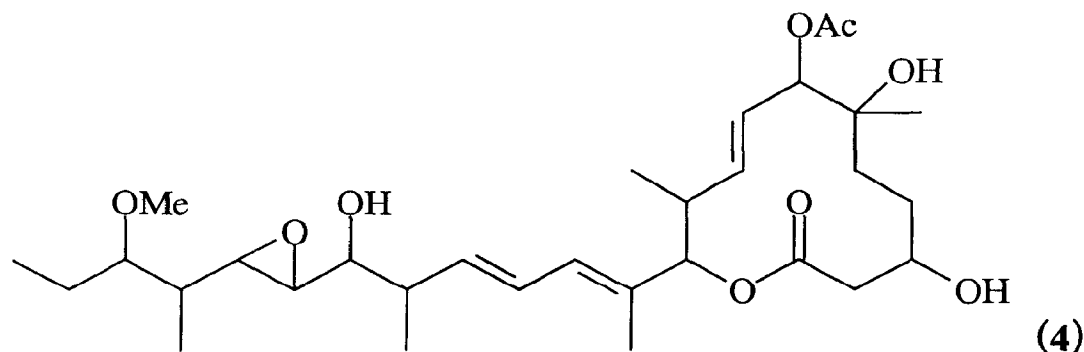
病的预防·治疗剂、血管新生抑制剂、抗肿瘤剂、血管肿瘤治疗剂、癌转移抑制剂、视网膜血管新生疾病治疗剂或糖尿病性视网膜病治疗剂、炎症性疾病治疗剂、变形性关节炎、风湿性关节炎、牛皮癣或延迟性过敏反应形成的炎症性疾病的治疗剂、动脉粥样动脉硬化症治疗剂、实体瘤治疗剂、特别是实体瘤是肺癌、脑肿瘤、乳腺癌、前列腺癌、卵巢癌、大肠癌、或黑色素瘤的药物、白血病治疗剂、基于基因表达控制的抗肿瘤剂、基于 VEGF 产生抑制作用的抗肿瘤剂或基于血管新生抑制作用的抗肿瘤剂。

另外，本发明提供将药理学上有效量的上述药物对患者给药预防·治疗基因表达控制有效的疾病的方法。特别是，预防·治疗 VEGF 产生抑制作用有效的疾病或血管新生抑制作用有效的疾病的方法。

进一步、本发明还提供本发明中的任一化合物、或其药理学上允许的盐或其水合物用于制备上述药物或预防·治疗剂的用途。特别是在对基因表达控制有效的疾病、VEGF 产生抑制作用有效的疾病、血管新生抑制作用有效的疾病或实体瘤的预防·治疗剂的制造中的用途。

另外，本发明提供一种本发明化合物、或其药理学上允许的盐或其水合物的制备方法，其特征在于，在营养培养基中培养链霉菌属 Mer·11107 (*Streptomyces* sp. Mer-11107, FERM P-18144) 或其变异菌株，从其培养液中收集上述任一项中记载的化合物，进一步将这里得到的化合物作为原料，进行各种修饰合成，得到其衍生物。

进一步，本发明提供含有式 (4) 表示的化合物、或其药理学上允许的盐或其水合物的对基因表达控制有效的疾病、VEGF 产生抑制作用有效的疾病、血管新生抑制作用有效的疾病或实体瘤的预防·治疗剂。另外，提供使用其的预防·治疗方法，以及制造这些预防·治疗剂的用途。该预防·治疗剂，优选为血管肿瘤治疗剂、癌转移抑制剂、视网膜血管新生疾病治疗剂、糖尿病性视网膜病治疗剂、炎症性疾病治疗剂、变形性关节炎治疗剂、风湿性关节炎治疗剂、牛皮癣治疗剂、动脉粥样动脉硬化症治疗剂、或实体瘤治疗剂。在实体瘤是肺癌、脑肿瘤、乳腺癌、前列腺癌、卵巢癌、大肠癌或黑色素瘤的场合特别有效。



作为与本发明类似的 12 员环大环内酯化合物, 已知 FD895 (特开平 4-352783)。但是, 它是在体外显示细胞抑制活性的物质, 在使用 P388 小鼠白血病细胞的动物试验中是无效的 (Seki-Asano M. et al, J. Antibiotics, 47, 1395-1401, 1994)。

作为生产本发明化合物使用的菌株可使用以下的保藏菌株。该菌株国际保藏于独立行政法人产业技术综合研究所、专利生物保藏中心 (IPOD) (日本 305-8566 茨城县筑波市东 1 丁目 1 番地 1 中央第 6)。

链霉菌属 Mer-11107 以 FERM P-18144 被保藏在工业技术院生命工学工业技术研究所 (日本 305-8566 茨城县筑波市东 1 丁目 1 番 3 号)。进一步将其以 FERM BP-7812 国际保藏在独立行政法人产业技术综合研究所、专利生物保藏中心 (IPOD) (日本 305-8566 茨城县筑波市东 1 丁目 1 番地 1 中央第 6)。

另外, 链霉菌属 A-1532、链霉菌属 A-1533 和链霉菌属 A-1534 也分别以 FERM BP-7849、FERM BP-7850 和 FERM BP-7851 被国际保藏在独立行政法人产业技术综合研究所、专利生物保藏中心 (IPOD) (日本 305-8566 茨城县筑波市东 1 丁目 1 番地 1 中央第 6)。

下面说明本申请说明书中记载的用语, 符号等的意义, 并详细说明本发明。

本申请说明书中, 化合物的结构式从方便上考虑有时表示一定的异构体, 本发明包括化合物结构上产生的所有几何异构体, 基于不对称碳原子的光学异构体, 旋转异构体, 立体异构体, 互变异构体等异构体和异构体

的混合物，方便上不限于式中记载的结构，可以是任一种异构体，也可以是它们的混合物。在本发明化合物中，分子内有时具有不对称碳原子，因此可存在光学活性体和外消旋体，但本发明中不作限定，包含任意一种。另外，有时存在多结晶形式，对此同样不作限定，可以是任意一种结晶形的单一形式，也可以是结晶形的混合物。本发明涉及的化合物(1)或其盐，可以是无水物，也可以是水合物，任一种都包括在本发明中。本发明涉及的化合物(1)在生物体内被分解生成的代谢物，以及本发明涉及的化合物(1)或其盐的药物前体也包括在本发明中。

本申请说明书中使用的“卤素”是指，氟原子、氯原子、溴原子、碘原子。

本申请说明书中使用的“C₁₋₂₂烷基”是指，碳原子数1~22的烷基，作为优选的基团可列举，甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、1, 1-二甲基丙基、1, 2-二甲基丙基、2, 2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-乙基丙基、正己基、1-甲基-2-乙基丙基、1-乙基-2-甲基丙基、1, 1, 2-三甲基丙基、1-丙基丙基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、1, 1-二甲基丁基、1, 2-二甲基丁基、2, 2-二甲基丁基、1, 3-二甲基丁基、2, 3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基等直链或支链烷基。

本申请说明书中使用的“不饱和 C₂₋₂₂烷基”是指，碳原子数2~22的链烯基或碳原子数2~22的炔基，作为优选的基团可列举，例如，乙烯基、烯丙基、1-丙烯基、2-丙烯基、异丙烯基、2-甲基-1-丙烯基、3-甲基-1-丙烯基、2-甲基-2-丙烯基、3-甲基-2-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、1-戊烯基、1-己烯基、1, 3-己二烯基、1, 6-己二烯基、乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、3-丁炔基、3-甲基-1-丙炔基、1-乙炔基-2-丙炔基、2-甲基-3-丙炔基、1-戊炔基、1-己炔基、1, 3-己二炔基、1, 6-己二炔基等。

本申请说明书中使用的“C₂₋₂₂酰基”是指，碳原子数2~22的酰基，作为优选的基团可列举，乙酰基、丙酰基、丁酰基、异丁酰基、戊酰基、异戊酰基、新戊酰基、己酰基、癸酰基、月桂酰基、肉豆蔻酰基、棕榈酰

基、硬脂酰基、花生酰基等直链或支链酰基。另外，本说明书中使用的“C₂₋₂₂ 酰氧基”具有与“C₂₋₂₂ 酰基”对应的部分结构。

本申请说明书中使用的“不饱和 C₃₋₂₂ 酰基”是指，碳原子数 3~22 的具有双键或三键的酰基，作为优选的基团可列举，烯丙酰基、丙炔酰基、巴豆酰基、异巴豆酰基、油酰基、亚油酰基等直链或支链酰基。另外，本说明书中使用的“C₃₋₂₂ 不饱和酰氧基”具有与“C₃₋₂₂ 不饱和酰基”对应的部分结构。

本申请说明书中使用的“C₁₋₂₂ 烷氧基”是指，碳原子数 1~22 的烷氧基，作为优选的基团可列举，甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、仲丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基、异戊氧基、仲戊氧基、正己氧基、异己氧基、1, 1-二甲基丙氧基、1, 2-二甲基丙氧基、2, 2-二甲基丙氧基、2-乙基丙氧基、1-甲基-2-乙基丙氧基、1-乙基-2-甲基丙氧基、1, 1, 2-三甲基丙氧基、1, 1, 2-三甲基丙氧基、1, 1-二甲基丁氧基、1, 2-二甲基丁氧基、2, 2-二甲基丁氧基、2, 3-二甲基丁氧基、1, 3-二甲基丁氧基、2-乙基丁氧基、1, 3-二甲基丁氧基、2-甲基戊氧基、3-甲基戊氧基、己氧基等。

本申请说明书中使用的“不饱和 C₂₋₂₂ 烷氧基”是指，碳原子数 2~22 的链烯基氧基或炔基氧基，作为优选的基团可列举，例如乙烯氧基、烯丙氧基、1-丙烯氧基、2-丙烯氧基、异丙烯氧基、2-甲基-1-丙烯氧基、3-甲基-1-丙烯氧基、2-甲基-2-丙烯氧基、3-甲基-2-丙烯氧基、1-丁烯氧基、2-丁烯氧基、3-丁烯氧基、1-戊烯氧基、1-己烯氧基、1, 3-己二烯氧基、1, 6-己二烯氧基、丙炔氧基、2-丁炔氧基等。

本申请说明书中使用的“C₃₋₈ 环烷基”是指，3~8 个碳原子构成的环烷基，作为优选的基团可列举，环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基等。

本申请说明书中使用的“C₃₋₈ 环烯基”是指，3~8 个碳原子构成的 C₃₋₈ 环烯基，作为优选的基团可列举，环丙烯-1-基、环丙烯-3-基、环丁烯-1-基、环丁烯-3-基、1, 3-环丁二烯-1-基、环戊烯-1-基、环戊烯-3-基、环戊烯-4-基、1, 3-环戊二烯-1-基、1, 3-环戊二烯-2-基、1, 3-环戊二烯-5-基、

环己烯-1-基、环己烯-3-基、环己烯-4-基、1, 3-环己二烯-1-基、1, 3-环己二烯-2-基、1, 3-环己二烯-5-基、1, 4-环己二烯-3-基、1, 4-环己二烯-1-基、环庚烯-1-基、环庚烯-3-基、环庚烯-4-基、环庚烯-5-基、1, 3-环庚烯-2-基、1, 3-环庚烯-1-基、1, 3-环庚二烯-5-基、1, 3-环庚二烯-6-基、1, 4-环庚二烯-3-基、1, 4-环庚二烯-2-基、1, 4-环庚二烯-1-基、1, 4-环庚二烯-6-基、1, 3, 5-环庚三烯-3-基、1, 3, 5-环庚三烯-2-基、1, 3, 5-环庚三烯-1-基、1, 3, 5-环庚三烯-7-基、环辛烯-1-基、环辛烯-3-基、环辛烯-4-基、环辛烯-5-基、1, 3-环辛二烯-2-基、1, 3-环辛二烯-1-基、1, 3-环辛二烯-5-基、1, 3-环辛二烯-6-基、1, 4-环辛二烯-3-基、1, 4-环辛二烯-2-基、1, 4-环辛二烯-1-基、1, 4-环辛二烯-6-基、1, 4-环辛二烯-7-基、1, 5-环辛二烯-3-基、1, 5-环辛二烯-2-基、1, 3, 5-环辛三烯-3-基、1, 3, 5-环辛三烯-2-基、1, 3, 5-环辛三烯-1-基、1, 3, 5-环辛三烯-7-基、1, 3, 6-环辛三烯-2-基、1, 3, 6-环辛三烯-1-基、1, 3, 6-环辛三烯-5-基、1, 3, 6-环辛三烯-6-基等。

本申请说明书中使用的“C₆₋₁₄芳基”是指，6~14个碳原子构成的芳香族烃环式基团，包括单环基，以及二环基，三环基等稠合环。如果列举优选的例子，可列举苯基、茛基、1-萘基、2-萘基、奥基、庚间三烯并庚间三烯基、联苯基、苯并二茛基、茈基、茛基、1, 8-苯嵌萘基、菲基、蒽基、环戊环辛烯基、苯并环辛烯基等。

本申请说明书中的“5~14员杂芳基”是指，含有1个或以上选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子的单环、二环或三环的5~14员芳香族杂环基。如果列举优选的例子，作为含氮芳香族杂环基可列举，吡咯基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、吡嗪基、三唑基、四唑基、苯并三唑基、吡唑基、咪唑基、苯并咪唑基、吲哚基、异吲哚基、吲哚嗪基、嘌呤基、吲唑基、喹啉基、异喹啉基、喹嗪基、酞嗪基、萘啶基、喹喔啉基、喹唑啉基、曾啉基、喋啶基、咪唑并三嗪基、吡嗪并吡嗪基、吡啶基、菲啶基、咔唑基、咔啉基、萘嵌间二氮杂苯基、菲绕啉基、吩嗪基、咪唑并吡啶基、咪唑并嘧啶基、吡唑并吡啶基、吡唑并吡啶基等；作为含硫的芳香族杂环基，可列举噻吩基、苯并噻吩基等；作为含氧的芳香族杂环基可列举，呋喃基、

吡喃基、环戊吡喃基、苯并呋喃基、异苯并呋喃基等；作为含有 2 个或以上杂原子的芳香族杂环基，可列举噻唑基、异噻唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、吩噻嗪基、异噁唑基、呋咱基、吩噁嗪基、噁唑基、异噁唑基、苯并噁唑基、噁二唑基、吡唑并噁唑基、咪唑并噻唑基、噻吩并呋喃基、呋喃并吡咯基、吡啶并噁嗪基等。

本申请说明书中使用的“3~14 员含氮非芳香族杂环”是指，除氮原子以外，进一步可含有一个或以上氮原子、硫原子和氧原子的杂原子的单环、双环或三环的 3~14 员非芳香族杂环基。如果列举优选的例子，可列举氮杂环丙烷基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、吡咯基、哌啶基、哌嗪基、咪唑基、吡唑烷基、咪唑烷基、吗啉基、硫代吗啉基、咪唑啉基、噁唑啉基等。另外，在该非芳香族杂环基中，也包括衍生自吡啶酮环的基团，或非芳香族稠合环（例如，衍生自邻苯二甲酰亚胺环、琥珀酰亚胺环等的基团）。

本申请说明书中使用的“可具有取代基的”的取代基是指选自下述取代基的 1 个或以上的取代基， C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 链烯基（例如乙烯基）、 C_{2-8} 炔基（例如乙炔基）、 C_{6-14} 芳基（例如、苯基等）、5~14 员杂芳基（例如、噻吩基、呋喃基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基等）、羟基、 C_{1-8} 烷氧基、 C_{1-8} 酰基、 C_{2-8} 酰氧基、 C_{2-8} 链烯基氧羰基、 C_{2-8} 炔基氧羰基、 C_{1-8} 烷氧基羰基、卤素原子、羟基羰基、硫醇基、 C_{1-8} 烷硫基、 C_{1-8} 烷基亚砷基、 C_{1-8} 烷基磺酰基、 C_{1-8} 烷基磺酰氧基、羟基磺酰基、腈基、硝基、亚硝基、氨基、N- C_{1-8} 烷基氨基、N, N-二- C_{1-8} 烷基氨基、N- C_{2-8} 链烯基氨基、N, N-二- C_{2-8} 链烯基氨基、N- C_{2-8} 炔基氨基、N, N-二- C_{2-8} 炔基氨基、N-芳基氨基（例如、苯基氨基）、N-杂芳基氨基（例如 2-吡啶基氨基、3-吡啶基氨基、1-吡咯基氨基等）、N- C_{1-8} 烷基-N-芳基氨基、N- C_{1-8} 烷基-N-杂芳基氨基、芳烷基氧基、杂芳氧基、 C_{1-8} 烷基磺酰基氨基、 C_{2-8} 链烯基磺酰基氨基、 C_{2-8} 炔基磺酰基氨基、N- C_{1-8} 烷基氨基甲酰基、N- C_{1-8} 烷基氨基甲酰基、N- C_{2-8} 链烯基氨基甲酰基、N, N-二- C_{2-8} 炔基氨基甲酰基、 C_{2-8} 酰基氨基等。

下面公开本发明中记载的 1.分离的生产菌的性状、2.生产菌的培养法、

3.活性物质的纯化方法、4.活性物质的修饰法、5.活性物质的利用方法。

1.分离的生产菌的性状

本发明化合物的精制原料，虽然可期望使用链霉菌属的菌种中的任一种，但是作为本发明的代表性菌株，本发明者可列举菌株号为 Mer-11107 的菌株。该菌株的菌学特性如下所述。

(1) 链霉菌属 (Streptomyces sp.) Mer-11107, FERM BP-7812

(1) 形态

从营养菌丝延长螺旋状 (Spirales) 的气生菌丝。在成熟的气生菌丝的前端形成由 10~20 个左右的圆柱形孢子构成的孢子链。孢子的大小为 $0.7 \times 1.0 \mu\text{m}$ 、孢子的表面为平滑的，没有看到孢子囊、菌核、鞭毛等特殊的器官。

(2) 在各种培养基中的培养性状

在各种培养基上在 28℃、培养 2 周后的培养性状如下所示。色调的记载用 Container Corporation of America 的 Color Harmony Manual 的色标名称和括号内显示的符号表示。

1) 酵母·麦芽琼脂培养基

菌株生长良好，气生菌丝在其表面生长，可看到淡灰色的孢子 (Light gray; d)。菌落培养物里面是淡柠檬黄色 (Light melon yellow (3ea))。未产生溶解性色素。

2) 麦片琼脂培养基

菌株生长中等，气生菌丝仅在其表面着生、可看到灰色的孢子 (Gray; g)。菌落培养物里面是肉褐色 (Nude tan (4gc)) 或灰黄色 (Putty (1 1/2 ec))。未产生溶解性色素。

3) 淀粉·无机盐琼脂培养基

菌株生长良好、气生菌丝在其表面着生、可看到灰色的孢子 (Gray; e)。菌落培养物里面是浅黄褐色 (Fawn (4ig)) 或灰色 (Gray (g))。未产生溶解性色素。

4) 甘油·天冬酰胺琼脂培养基

菌株生长良好、气生菌丝在其表面着生、可看到白色的孢子 (White;

a) 。菌落培养物里面是珍珠粉色 (Pearl pink (3ca)) 。未产生溶解性色素。

5) 脲·酵母·铁琼脂培养基

菌株生长差、气生菌丝在其表面未着生。菌落培养物里面是淡柠檬黄色 (Light melon yellow (3ea)) 。未产生溶解性色素。

6) 酪氨酸琼脂培养基

菌株生长良好、气生菌丝在其表面着生、可看到白色的孢子 (White ;

a) 。菌落培养物里面是珍珠粉色 (Pearl pink (3ca)) 。未产生溶解性色素。

(3) 各种碳源的同化性

向 Pridham - Gottlieb 琼脂培养基中加入各种碳源, 在 28℃培养 2 周后的培养性状如下所示。

- | | |
|-----------|---|
| 1) L-阿拉伯糖 | ± |
| 2) D-木糖 | ± |
| 3) D-葡萄糖 | + |
| 4) D-果糖 | + |
| 5) 蔗糖 | + |
| 6) 肌醇 | + |
| 7) L-鼠李糖 | - |
| 8) D-甘露糖醇 | + |
| 9) D-棉子糖 | + |

(+表示同化、±表示多少有些同化、-几乎未同化。)

(4) 生理学诸性质

该菌株的生理学诸性质如下所示。

- | | |
|--------------------------------|---------|
| (a)生育温度范围 (酵母·麦芽琼脂培养基、培养 2 周) | 12℃~37℃ |
| (b) 最适温度范围 (酵母·麦芽琼脂培养基、培养 2 周) | 21℃~33℃ |
| (c) 明胶的液化 (葡萄糖·脲·明胶培养基) | 阴性 |
| (d) 牛奶的凝固 (脱脂牛奶培养基) | 阴性 |
| (e)牛奶的脲化 (脱脂牛奶培养基) | 阴性 |

- | | |
|------------------------------|----|
| (f)淀粉的水解 (淀粉·无机盐琼脂培养基) | 阳性 |
| (g)黑色素样色素的产生 (胨·酵母·铁琼脂培养基) | 阴性 |
| (酪氨酸培养基) | 阴性 |
| (h) 硫化氢的产生 (胨·酵母·铁琼脂培养基) | 阴性 |
| (i)硝酸盐的还原 (含有 0.1%硝酸钾的发酵液) | 阴性 |
| (j)食盐的耐性 (酵母·麦芽琼脂培养基、培养 2 周) | |
| 在食盐含有量 4%或以下生育 | |

(5) 菌体成分

从该菌的细胞壁检测出 LL-二氨基庚二酸和甘氨酸。

从以上的菌学性质可认为该菌是链霉菌属 (*Streptomyces*) 的菌。因此, 本发明者将该菌命名为链霉菌 Mer - 11107 (*Streptomyces* sp. Mer-11107)。

2.生产菌的培养法

本发明的生理活性物质 11107A~BJ 是通过将上述菌株或其变异菌株接种在营养源培养基上, 进行好气培养制造的。作为生理活性物质 11107A~BJ 的生产菌, 只要是属于链霉菌属、具有生产 11107A~BJ 能力的菌, 不限于上述菌株, 全都可在本发明中利用。以下将 11107A~BJ 和上述菌株产生的类似物合并称为 11107 类似物。

上述微生物的培养方法, 原则上可以按照一般微生物的培养方法进行, 但优选通常在振摇培养、通气搅拌培养等好气的条件下进行液体培养。作为培养中使用的培养基, 只要是属于链霉菌属的微生物可利用的含有营养源的培养基就可以, 可使用各种合成、半合成培养基、天然培养基等任一种。作为培养基组成, 作为碳源可以单独或组合使用葡萄糖、半乳糖、蔗糖、麦芽糖、果糖、甘油、糊精、淀粉、糖蜜、大豆油等。作为氮源可单独或组合使用药物培养基 (pharmamedia)、胨、肉膏、大豆粉、鱼粉、面筋粗粉、酪蛋白、干燥酵母、氨基酸、酵母提取物、尿素等有机氮源, 硝酸钠、硫酸铵等无机氮源。也可根据需要添加使用其他的例如, 氯化钠、氯化钾、碳酸钙、硫酸镁、磷酸钠、磷酸钾、硫酸铜、硫酸铁、氯化锰、

氯化钴等盐类、重金属盐类、维生素 B 和生物素等维生素类。另外，在培养中发泡显著的情况，可在适当的培养基中添加各种消泡剂。添加消泡剂时，需要为对目标产物不产生恶劣影响的浓度，例如作为使用浓度优选 0.05% 或以下。

培养条件可以在该菌株良好生育并可生产上述物质的范围内适当选择。例如，培养基的 pH 为 5~9 左右、通常优选为中性附近。培养温度，通常为 20~40℃、优选为 24~30℃ 或更优选保持在 28~35℃。培养天数可为 2~8 天左右、通常为 4~7 天左右或通常为 3~5 天左右。不用说上述的各种培养条件，当然可根据使用的微生物的种类或特性、外部条件等适当变更，选择最适条件。培养液中蓄积的本发明的生理活性物质 11107 类似物，可利用其性状用通常的分离方法，例如溶剂萃取法、吸附树脂法等回收。

3. 活性物质的纯化方法

培养完成后，为从培养液中收集 11107 类似物，可利用一般为从其培养液中分离微生物代谢产物而使用的分离、纯化方法。例如、使用甲醇、乙醇、丙酮、丁醇、乙酸乙酯、乙酸丁酯、氯仿、甲苯等的有机溶剂萃取，使用迪阿翁离子交换树脂（DIAION）HP-20 等疏水性吸附树脂的吸附脱吸附处理，利用交联葡聚糖 LH-20 等的凝胶过滤色谱、活性炭、硅胶等的吸附色谱、或利用薄层色谱的吸附脱吸附处理，或使用逆相柱等的高效液相色谱等公知的所有方法都可在此使用。另外，本发明并不特别限于这里所列的方法。

可以通过单独或以任意顺序组合这些方法，或反复使用，分离纯化 11107 类似物。

4. 活性物质的纯化方法

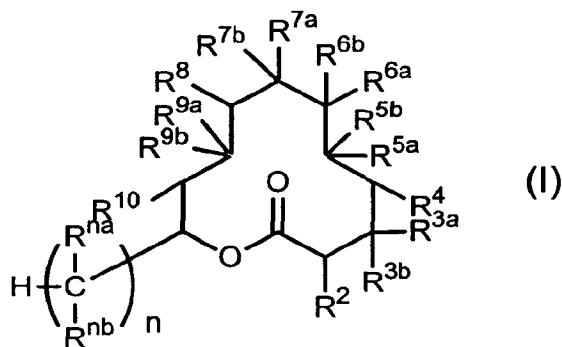
培养完成后，为从培养液中收集 11107 类似物，可利用一般为从其培养液中分离微生物代谢产物而使用的分离、纯化方法。例如、使用甲醇、乙醇、丁醇、乙酸乙酯、氯仿等的有机溶剂萃取，使用各种离子交换色谱、交联葡聚糖 LH-20 等的凝胶过滤色谱、活性炭、硅胶等的吸附色谱、或利用薄层色谱的吸附脱吸附处理，或使用逆相柱等的高效液相色谱等公知的

所有方法都可在此使用。另外，并不特别限于这里所列的方法。

可以通过单独或以任意顺序组合这些方法，或反复使用，分离纯化 11107 类似物。

5. 活性物质的修饰法

式 (I) 或以下各式所表示的本发明的化合物，可使用一般的有机合成方法从分离·纯化的 11107 类似物合成。作为代表的方法，例如可通过以下所示的方法，以及组合这些方法合成。制备中，反应化合物可具有保护基，可除去保护基后得到目的化合物。



(1) 适当保护了 11107 类似物的羟基的化合物的合成

11107 类似物的羟基可用适当的保护基进行保护。通过选择保护基可选择性保护 11107 类似物的羟基。作为保护基，可用乙氧基乙基、四氢吡喃基、甲氧基甲基、叔丁基二甲基甲硅烷基、三乙基甲硅烷基、三甲基甲硅烷基等将全部或部分羟基保护。

乙氧基乙基、四氢吡喃基各保护体可通过乙基乙烯基醚或二氢吡喃在酸存在下进行处理合成。作为酸可以是一般的有机酸、无机酸，可列举例如，对甲苯磺酸吡啶鎓盐、对甲苯磺酸等。对于反应中使用的溶剂虽没有特别的限制，但优选与原料物质不易反应的溶剂，可列举例如四氢呋喃、二氯甲烷等。反应时间为 10 分钟到 30 小时。反应温度为从 -78℃ 至加热回流的温度。

这样的保护基的脱保护可通过酸处理容易地进行。作为酸可以是一般的有机酸、无机酸，可列举例如对甲苯磺酸吡啶鎓盐、对甲苯磺酸等。对

于反应中使用的溶剂虽没有特别的限制，但优选与原料物质不易反应的溶剂，可列举例如甲醇、乙醇等。反应时间为 10 分钟到 30 小时。反应温度为从-78℃至加热回流的温度。

甲氧基甲基、叔丁基二甲基甲硅烷基、三乙基甲硅烷基、三甲基甲硅烷基保护体可分别通过在碱存在下使它们的氯体、溴体或三氟甲磺酰基体反应合成。作为碱，可以是一般的有机碱、无机碱，可列举例如咪唑、二异丙基乙基胺、二甲基氨基吡啶、三乙基胺、吡啶、2, 6-二甲基吡啶、氯化钠、8-双(二甲基氨基)萘等。对于反应中使用的溶剂虽没有特别的限制，但优选与原料物质不易反应的溶剂，可列举例如四氢呋喃、二氯甲烷、N, N-二甲基甲酰胺等。反应时间为 10 分钟到 30 小时。反应温度为从-78℃至加热回流的温度。

这样的保护基的脱保护可通过氟阴离子过酸处理进行。作为氟试剂，可列举四丁基氟化铵、氟化氢、氟化钾等，作为酸可以是一般的有机酸、无机酸，可列举例如乙酸、三氟乙酸、对甲苯磺酸等。对于反应中使用的溶剂虽没有特别的限制，但优选与原料物质不易反应的溶剂，例如四氢呋喃、乙醚、水等。反应时间为 10 分钟到 30 小时。反应温度为从-78℃至加热回流的温度。

另外，邻接的羟基可在酸催化剂存在下用二甲氧基丙酮处理进行保护。作为酸可以是一般的有机酸、无机酸，可列举例如对甲苯磺酸、对甲苯磺酸吡啶鎓盐等。对于反应中使用的溶剂虽没有特别的限制，但优选与原料物质不易反应的溶剂，可列举例如四氢呋喃、二氯甲烷等。反应时间为 10 分钟到 30 小时。反应温度为从-78℃至加热回流的温度。

这样的保护基的脱保护可通过酸处理转换为羟基。作为酸可以是一般的有机酸、无机酸，可列举例如乙酸、三氟乙酸、对甲苯磺酸等。对于反应中使用的溶剂虽没有特别的限制，但优选与原料物质不易反应的溶剂，可列举例如甲醇、乙醇等。反应时间为 10 分钟到 30 小时。反应温度为从-78℃至加热回流的温度。

(2) 羟基的酰化反应

11107 类似物的羟基或将适当羟基保护后残留的羟基可进行酰化。除

去生成物的保护基可合成通式(I)的酰基化衍生物。作为酰基化反应,是酸酐与碱、酰氯与碱、羧酸与缩合剂、羧酸与三甲基甲硅烷基氯、或光延反应。作为酸酐可使用各种羧酸酐,例如乙酸酐、丙酸酐、丁酸酐等,作为酰氯可使用各种酰氯,例如乙酰氯、丙酰氯、苯甲酰氯等。作为碱可以是一般的有机碱、无机碱,可列举例如二异丙基乙基胺、二甲基氨基吡啶、三乙基胺、吡啶、2,6-二甲基吡啶、氯化钠等。作为羧酸,可使用各种羧酸,例如乙酸、丙酸,作为缩合剂,有二环己基碳化二亚胺、三氟乙酸酐、羰基二咪唑等。另外,光延反应可以在三苯基膦和二乙基偶氮二羧酸酯存在下,置换各种羧酸。在各反应中使用的溶剂虽没有特别的限制,但优选与原料物质不易反应的溶剂,可列举例如、二氯甲烷、氯仿、四氢呋喃等。反应时间为10分钟到30小时。反应温度为从-78℃至加热回流的温度。

另外,在该反应中有时脱离性良好的酰氧基脱离形成双键。

(3) 羟基的烷基化

11107 类似物的羟基或保护了适当羟基后残留的羟基可转换为烷氧基。除去生成物的保护基可合成通式(I)的烷基衍生物。烷基化,可在碱的存在下用 R^m-X 处理,甲基化可用三氟甲磺酸甲酯处理合成。式中、 R^m 可使用各种烷基,例如甲基、乙基、苄基。 X 表示离去基团。离去基团可列举例如氯基、溴基、碘基、三氟甲磺酸酯基等。作为碱可以是一般的有机碱、无机碱,可列举例如氢氧化钠、双(三甲基甲硅烷基)氨基锂、二异丙基氨基锂、二环己基氨基锂、碳酸钾、碳酸铯、8-双(二甲基氨基)萘等。反应中可使用的溶剂虽没有特别的限制,但优选与原料物质不易反应的溶剂,可列举例如、乙醚、四氢呋喃、二甲氧基乙烷等。反应时间为10分钟到30小时。反应温度为从-78℃至加热回流的温度。

(4) 羟基向卤素的置换

11107 类似物的羟基或保护了适当羟基后残留的羟基可转换为氯、溴、碘、氟等卤素。除去生成物的保护基可合成通式(I)的卤素衍生物。例如、与二乙基氨基三氟化硫酸盐(DAST)或三苯基膦在碱存在下,用四溴化碳、溴、或三溴化磷、碘或四氯化碳进行处理。作为碱,可以是一般的有

机碱、无机碱，可列举例如、二异丙基乙基胺、二甲基氨基吡啶、三乙基胺、吡啶、2, 6-二甲基吡啶、氯化钠等。对于反应中使用的溶剂虽没有特别的限制，但优选与原料物质不易反应的溶剂，可列举例如四氢呋喃、二氯甲烷、N, N-二甲基甲酰胺等。反应时间为 10 分钟到 30 小时。反应温度为从-78℃至加热回流的温度。

(5) 羟基的磺酰化

11107 类似物的羟基或保护了适当羟基后残留的羟基可磺酰化。除去生成物的保护基可合成通式 (I) 的磺酰基衍生物。在适当的碱存在下可用对甲苯磺酰氯、甲磺酰氯、苯磺酰氯进行磺酰化。作为碱，可以是一般的有机碱、无机碱，可列举例如、二异丙基乙基胺、二甲基氨基吡啶、三乙基胺、吡啶、2, 6-二甲基吡啶、氯化钠等。对于反应中使用的溶剂虽没有特别的限制，但优选与原料物质不易反应的溶剂，可列举例如四氢呋喃、二氯甲烷、N, N-二甲基甲酰胺等。反应时间为 10 分钟到 30 小时。反应温度为从-78℃至加热回流的温度。

(6) 羟基的碳酸酯化

将 11107 类似物的羟基或保护了适当羟基后残留的羟基在碱存在下，用氯甲酸酯衍生物或羰基二咪唑进行处理。除去生成物的保护基可合成通式 (I) 的碳酸酯衍生物。作为氯甲酸酯衍生物，可列举 4-硝基苯基氯甲酸酯、苯基氯甲酸酯等。作为碱，可以是一般的有机碱、无机碱，例如、二异丙基乙基胺、二甲基氨基吡啶、三乙基胺、吡啶、2, 6-二甲基吡啶、氯化钠等。对于反应中使用的溶剂虽没有特别的限制，但优选与原料物质不易反应的溶剂，可列举例如四氢呋喃、二氯甲烷、N, N-二甲基甲酰胺等。反应时间为 10 分钟到 30 小时。反应温度为从-78℃至加热回流的温度。

(7) 羟基向尿烷衍生物的转变

将 11107 类似物的羟基或保护了适当羟基后残留的羟基在碱或铜催化剂的存在下用异氰酸酯进行处理。除去生成物的保护基可合成通式 (I) 的尿烷衍生物。异氰酸酯虽没有限定，但是可以是例如异氰酸乙基酯、异氰酸甲基酯、异氰酸苯基酯等。作为碱，可以是一般的有机碱、无机碱，可列举例如、二异丙基乙基胺、二甲基氨基吡啶、三乙基胺、吡啶、2, 6-

二甲基吡啶、氢化钠等。对于反应中使用的溶剂虽没有特别的限制，但优选与原料物质不易反应的溶剂，可列举例如四氢呋喃、二氯甲烷、N, N-二甲基甲酰胺等。反应时间为 10 分钟到 30 小时。反应温度为从-78℃至加热回流的温度。

另外，将 11107 类似物的羟基或保护了适当羟基后残留的羟基碳酸酯化的衍生物在碱存在下用胺或只用胺进行处理。除去生成物的保护基可合成通式(I)的尿烷衍生物。胺虽然可以使用各种胺，但可列举例如甲基胺、乙基胺、苯胺等。作为碱，可以是一般的有机碱、无机碱，可列举例如、二异丙基乙基胺、二甲基氨基吡啶、三乙基胺、吡啶、2, 6-二甲基吡啶、氢化钠等。对于反应中使用的溶剂虽没有特别的限制，但优选与原料物质不易反应的溶剂，可列举例如四氢呋喃、二氯甲烷、N, N-二甲基甲酰胺等。反应时间为 10 分钟到 30 小时。反应温度为从-78℃至加热回流的温度。

(8) 羟基向氨基的转换

将 11107 类似物的羟基或保护了适当羟基后残留的羟基直接、或间接转换为脱离性良好的基团后，导入叠氨基等后可转换为胺。除去生成物的保护基可合成通式(I)的胺衍生物。脱离性良好的基团例如是甲磺酰基或卤素等。

将这些羟基或脱离性良好的基团转换为叠氨基时，可使用 DPPA、二乙基偶氮二羧酸酯和三苯基膦、DPPA 和 DBU、DPPA、TMAD、TBP 和叠氮化钠等。或钯催化剂存在下用叠氮化钠进行处理。作为钯催化剂，可列举 Pd (PPh₃)₄ 等。对于反应中使用的溶剂虽没有特别的限制，但优选与原料物质不易反应的溶剂，可列举例如四氢呋喃、二氯甲烷、N, N-二甲基甲酰胺、甲苯、苯等。反应时间为 10 分钟到 30 小时。反应温度为从-78℃至加热回流的温度。

(9) 氧化

将 11107 类似物或保护了适当羟基的 11107 衍生物用氧化剂处理可将双键转化为环氧乙烷环、或氧化烯丙基位。除去生成物的保护基可合成通式(I)的氧化体。作为氧化剂，可列举间氯过苯甲酸、叔丁基过氧化氢等。对于反应中使用的溶剂虽没有特别的限制，但优选与原料物质不易反应的

溶剂，可列举例如四氢呋喃、二氯甲烷、N, N-二甲基甲酰胺等。反应时间为 10 分钟到 30 小时。反应温度为从-78℃至加热回流的温度。

(10) 还原

可将 11107 类似物或保护了适当羟基的 11107 衍生物的双键还原。除去生成物的保护基可合成通式 (I) 的还原体。作为还原剂，可列举催化剂存在下的氢、锌、锂。作为催化剂，可列举钯炭、氢氧化钯、氧化铂、铑炭等。对于反应中使用的溶剂虽没有特别的限制，但优选与原料物质不易反应的溶剂，可列举例如甲醇、乙醇、四氢呋喃等。反应时间为 10 分钟到 30 小时。反应温度为从-78℃至加热回流的温度。

(11) 羟基的氧化

将 11107 类似物的羟基或保护了适当羟基后残留的羟基用氧化剂进行处理。除去生成物的保护基可合成通式 (I) 的酮体。作为氧化剂，可使用二氧化锰、氯铬酸吡啶鎓、二铬酸吡啶鎓、Dess-Martin 试剂、Swern 氧化条件的试剂等。对于反应中使用的溶剂虽没有特别的限制，但优选与原料物质不易反应的溶剂，可列举例如四氢呋喃、二氯甲烷、氯仿等。反应时间为 10 分钟到 30 小时。反应温度为从-78℃至加热回流的温度。

(12) 从酮体合成肟

通式 (I) 化合物中的肟衍生物可通过用胺处理相应的酮体合成。作为胺，可列举例如羟胺、甲氧基胺等。对于反应中使用的溶剂虽没有特别的限制，但优选与原料物质不易反应的溶剂，可列举例如四氢呋喃、二氯甲烷、吡啶等。反应时间为 10 分钟到 30 小时。反应温度为从-78℃至加热回流的温度。

(13) 从酮体合成胺

通式 (I) 化合物中的胺衍生物可通过用胺处理相应的酮体并进一步还原来合成。作为胺，虽没有特别的限定，但是可列举例如甲基胺、乙基胺等。作为还原剂，可列举氰基硼氢化钠、硼氢化钠、二异丁基氢化铝等。对于反应中使用的溶剂虽没有特别的限制，但优选与原料物质不易反应的溶剂，可列举例如四氢呋喃、二氯甲烷等。反应时间为 10 分钟到 30 小时。反应温度为从-78℃至加热回流的温度。

(14) 氨基的修饰

使用通过上述反应得到的氨基化合物，氨基可通过与羟基的酰基化、磺酰化、烷基化同样的方法进行修饰。

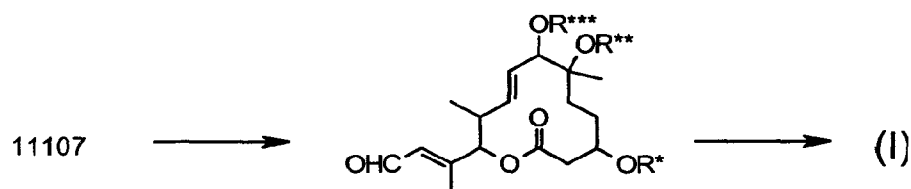
(15) 卤代醇的合成

通过将 11107 类似物或保护了适当羟基的 11107 衍生物的环氧乙烷环用 HX 进行处理，可转换为 A、B 的任意一方是羟基、另一方是卤素的化合物。除去保护基可合成通式 (I) 的卤代醇衍生物。

HX 是例如氯化氢、或溴化氢。或者，用氯三甲基硅烷处理后，用碘化钠处理可合成。反应中可使用的溶剂虽没有特别的限制，但优选与原料物质不易反应的溶剂，可列举例如、乙醚、1, 2-二甲氧基乙烷、水等。反应时间为 10 分钟到 30 小时。反应温度为从 -78℃ 至加热回流的温度。

合成的卤代醇的羟基也可进行在羟基修饰中描述的各种转换。

(16) 双键的氧化开裂和烯化



通式 (I) 的化合物，可通过将分离·纯化后的 11107 类似物或 11107 衍生物的羟基适当保护的化合物的双键进行氧化开裂生成的醛烯化，然后，通过除去保护基来合成。

例如，作为氧化剂，可使用四氧化锇、氧化钨、高锰酸钾，生成二醇的开裂中可使用过碘酸钠、四乙酸铅等。对于反应中使用的溶剂虽没有特别的限制，但优选与原料物质不易反应的溶剂，可列举例如四氢呋喃、二氯甲烷等。反应时间为 10 分钟到 30 小时。反应温度为从 -78℃ 至加热回流的温度。

另外，将双键通过臭氧氧化、或用四氧化锇和过碘酸钠同时进行处理可直接得到醛体。对于反应中使用的溶剂虽没有特别的限制，但优选与原

料物质不易反应的溶剂，可列举例如四氢呋喃、二氯甲烷等。反应时间为10分钟到30小时。反应温度为从-78℃至加热回流的温度。

将这样合成的醛用具有适当取代基的磷酸盐和碱进行 Julia 烯化反应或通过具有适当的取代基的磷酸盐和碱进行 Wittig 反应，使之形成双键，可合成式 (I)表示的化合物。作为碱，可以是一般的有机碱、无机碱，可使用例如、二异丙基氨基锂、双（三甲基甲硅烷基）氨基锂、氢化锂、丁基锂、二环己基氨基锂等。对于反应中使用的溶剂虽没有特别的限制，但优选与原料物质不易反应的溶剂，可列举例如四氢呋喃、乙醚等。反应时间为10分钟到30小时。反应温度为从-78℃至加热回流的温度。

6.活性物质的利用法

本化合物作为对基因表达控制有效的疾病、VEGF 产生抑制作用有效的疾病、和血管新生抑制作用有效的疾病的预防·治疗剂是有效的。“预防·治疗”是指，预防或治疗或其两方面。本化合物，更具体地说，作为抗癌剂，特别是对实体瘤的抗癌剂·癌转移抑制剂是有效的。作为实体瘤，可列举例如胰癌、胃癌、大肠癌、乳腺癌、前列腺癌、肺癌、肾癌、脑肿瘤、头颈部癌、食道癌、皮肤癌、肝癌、子宫癌、子宫颈癌、膀胱癌、甲状腺癌、精巢肿瘤、绒毛癌、骨肉瘤、软组织肉瘤、和卵巢癌。另外，作为对白血病的抗癌剂也是有效的。进一步，作为血管肿瘤治疗剂也是有效的。另外，基于 VEGF 产生抑制作用，作为糖尿病性视网膜病治疗剂、风湿性关节炎治疗剂、血管肿瘤治疗剂也有效。除此以外，作为对于变形性关节炎、牛皮癣、延迟性过敏反应形成的炎症性疾病、动脉粥样动脉硬化症的治疗剂也是有效的。

将该化合物制备成注射剂时，根据需要，向主药中添加 pH 调节剂、缓冲剂、稳定剂、增溶剂等，用常规方法制成皮下、肌肉内、关节内、静脉内用注射剂。

该化合物作为各种疾病的治疗·预防剂给药时，可以以片剂、散剂、颗粒剂、胶囊剂、糖浆剂等经口服给药，或以喷雾剂、栓剂、注射剂、外用剂、点滴剂非口服给药。给药量虽然根据症状的程度、年龄、肝病的种类等显著不同，但是通常成人每天约 1mg~100mg，从 1 次到数次给药。

制剂化时使用通常的制剂载体，通过常规方法制造。即、制备口服用固形制剂时，向主药中加入赋形剂，进一步根据需要加入粘合剂、崩解剂、润滑剂、着色剂、矫味矫臭剂等后，通过常规方法制成片剂、包衣片剂、颗粒剂、散剂、胶囊剂等。不用说这些片剂、颗粒剂当然可以根据需要进行糖衣、明胶衣、其他的适当包衣。

本发明从链霉菌属的菌、其变异菌的发酵物和其衍生物发现了对实体瘤等也有有效的抗癌剂。

实施例

下面的实施例详细说明下述主题。

在实施例 A1 或 A1-1 得到 Mer-11107 株的培养液。由此在实施例 A2-A9 得到 11107A-G。同样在实施例 A10-67 得到 H-Z、AA-AZ、BA-BG。

在实施例 A68-A77 得到作为 Mer-11107 的变异株的 EM07.015N13、EM07.015N54 和 EM07.031N58、即链霉菌属 A-1532、链霉菌属 A-1533 和链霉菌属 A-1534 的培养液和从其培养液生产的化合物。即，得到 11107BH、11107BI 和 11107BJ。

另外，实施例 B1-B82 分别从特定的上述菌生产物中的任一个出发，通过化学合成制造其他的化合物。C1-C7 是药理试验数据。

下面，通过以下的实施例进一步具体地说明，但本发明并不限于这些实施例。

[实施例 A1] Mer-11107 的 200L 罐培养

从 Mer-11107 株的斜面培养物 (ISP-2 培养基) 中取出 1 铂环量接种在放入了 50ml 的种子培养基 (葡萄糖 2%、ESSANMEAT (味之素公司制造) 1%、酵母提取物 0.5%、氯化钠 0.25%、碳酸钙 0.32%、灭菌前 pH6.8) 的 500ml 容量的三角烧瓶中，在 28℃ 培养 2 天得到第一段种子培养液。将该培养液 0.1ml 接种在装入有同样的种子培养基 100ml 的 500ml 容量的三角烧瓶中，在 28℃ 培养 1 天，得到第二段种子培养液。将这样得到的第二段种子培养液 800ml 接种在装入了 100L 生产培养基 (马铃薯淀粉 5%、药

用培养基 0.8%、面筋粗粉 0.8%、酵母提取物 0.5%、碳酸钙 0.1%、灭菌前 pH6.8) 的 200L 罐中, 在培养温度 28℃, 搅拌转数 90rpm、通气量 1.0vvm、内压 20kPa 的条件下进行 5 天通气搅拌培养, 得到培养液。

[实施例 A1-1] Mer-11107 的培养和纯化

从 Mer-11107 株的斜面培养物 (ISP-2) 取出 1 铂环量接种在装入了 50 ml 种子培养基 (甘油 2%、葡萄糖 2%、大豆粉 (ESSANMEAT: 味之素公司制造) 2%、酵母提取物 0.5%、氯化钠 0.25%、碳酸钙 0.32%、硫酸铜 0.0005%、氯化锰 0.0005%、硫酸锌 0.0005%、pH7.4) 的 500 ml 容量的三角烧瓶中, 在 28℃ 在振荡机上培养 3 天, 得到种子培养液。将该种子培养液 0.6 ml 接种在装入了 60 ml 生产培养基 (可溶性淀粉 5%、玉米浆 0.5%、干燥酵母 0.5%、面筋粗粉 0.5%、碳酸钙 0.1%) 的 500 ml 容量的三角烧瓶中, 在 28℃ 在振荡机上培养 4 天, 得到培养液。

[实施例 A2] 11107A、B、C、D、E、F、G 的纯化

将实施例 A1 或 A1-1 得到的培养液 (10 升) 用 1-丁醇 (10 升) 萃取后, 将 1-丁醇层减压干燥, 得到 100g 的粗活性馏分。将该粗活性馏分添加到交联葡聚糖 LH-20 (ファルマシア社制、1500ml) 上, 用四氢呋喃-甲醇 (1:1) 的溶剂洗脱。将洗脱的粗活性馏分浓缩干燥, 加在硅胶柱色谱上 (ワコーゲル C-200)。将该柱子用正己烷和乙酸乙酯 (1:9; v/v) 的混合液 (2 升) 洗脱, 得到含有 11107A、11107B、11107C 的粗活性馏分、和含有 11107D、11107E、11107F、11107G 的粗活性馏分。将得到的含有 11107A、11107B、11107C 的粗活性馏分加入在下述分离条件 (A1) 的制备性高效液相色谱 (HPLC), 分别收集洗脱的馏分, 蒸除乙腈, 用下述分离条件 (A2) 通过 HPLC 将各馏分进行脱盐, 由此得到 11107A (1.2mg)、11107B (6mg)、11107C (0.3mg)。同样地对于含有 11107D、11107E、11107F、11107G 的粗活性馏分, 也在下述分离条件 (A1) 用 HPLC 进行分馏, 分别收集洗脱的馏分, 蒸除乙腈, 在下述分离条件 (A2) 将各馏分用 HPLC 进行脱盐, 由此得到 11107D (1.8mg)、11107E (1mg)、11107F (0.1mg)、11107G (0.2mg)。

实施例 A2-1 11107A、B、C、D、E、F、G 的纯化

将培养液 (10 升) 用 1-丁醇 (10 升) 萃取后, 将丁醇层减压干燥, 得到 100 g 的粗活性馏分。将该粗活性馏分添加到交联葡聚糖 LH-20 (ファルマシア社制、1500 ml) 上, 用四氢呋喃-甲醇 (1:1) 的溶剂洗脱。减压下浓缩干燥从 540 ml 到 660 ml 的洗脱馏分, 得到残渣 (660 mg)。进一步将该残渣溶解于乙酸乙酯和甲醇 (9:1; v/v) 的混合液中, 加在硅胶柱色谱 (ワコーゲル C-200、50 g) 上。将该柱子用正己烷和乙酸乙酯 (1:9; v/v) 的混合液 (2 升) 洗脱, 收集从 468 ml 到 1260 ml 的洗脱馏分 (粗活性馏分 A) 和从 1440 ml 到 1566 ml 的洗脱馏分 (粗活性馏分 B), 分别在减压下浓缩, 得到 25mg 粗活性馏分 A, 15mg 粗活性馏分 B。

将得到的粗活性馏分 A 加在下述分离条件 (A) 的制备性高效液相色谱 (HPLC) 上, 分别收集保留时间为 28 分钟、34 分钟、39 分钟的洗脱馏分, 蒸除乙腈后, 用下述分离条件 (B) 将各馏分用 HPLC 进行脱盐, 得到 11107A (保留时间:36 分、1.2 mg)、11107B (保留时间:37 分、6 mg)、11107C (保留时间:38 分、0.3 mg)。同样地对于粗活性馏分 B 用在下述分离条件 (A) 的 HPLC 进行分馏, 分别收集保留时间 17 分、21 分、22 分、26 分至 27 分的洗脱馏分, 蒸除乙腈后, 用下述分离条件 (B) 将各馏分通过 HPLC 进行脱盐, 得到 11107D (保留时间:36 分、1.8 mg)、11107E (保留时间:34 分、1 mg)、11107F (保留时间:28 分、0.1 mg)、11107G (保留时间:32 分、0.2 mg)。

HPLC 分离条件 (A1)、(A)

柱子:YMC-PACK ODS-AM SH-343-5AM, ϕ 20mm \times 250mm (ワイエムシー社制)

温度:室温

流速:10ml/分

检测:240nm

洗脱液:乙腈/0.15%磷酸二氢钾 (pH3.5) (2:8-8:2, v/v, 0-50 分, 线型梯度)

HPLC 分离条件 (A2)、(B)

柱子:YMC-PACK ODS-AM SH-343-5AM, ϕ 20mm \times 250mm (ワイエムシー社制)

温度:室温

流速:10ml/分

检测:240nm

洗脱液:甲醇/水 (2:8-10:0, v/v, 0-40 分, 线型梯度)

下面显示用下述的 HPLC 分析条件进行分析时上述化合物的保留时间。

HPLC 分析条件 (a)

柱子:YMC J'sphere ODS-M80 JM-307, ϕ 4.6mm \times 75mm (ワイエムシー社制)

温度:30℃

流速:1ml/分

检测:240nm

洗脱液:乙腈/0.15%磷酸二氢钾 (pH3.5) (2:8-8:2, v/v, 0-50 分, 线型梯度)

保留时间:

11107A:13.4 分

11107B:15.5 分

11107C:17.3 分

11107D:11.4 分

11107E:12.9 分

11107F:9.0 分

11107G:10.8 分

[实施例 A3] 11107A 的物理化学性质

下面显示 11107A 的物理化学性质。判定了 11107A 是如下所示的结构。

1.性状:无色粉末

2.分子量:494, FAB-MS m/z 493 (M-H)⁻

3.分子式: $C_{28}H_{46}O_7$

4.溶解性:在二甲基亚砷、吡啶、甲醇、丙酮中可溶, 在水中难溶

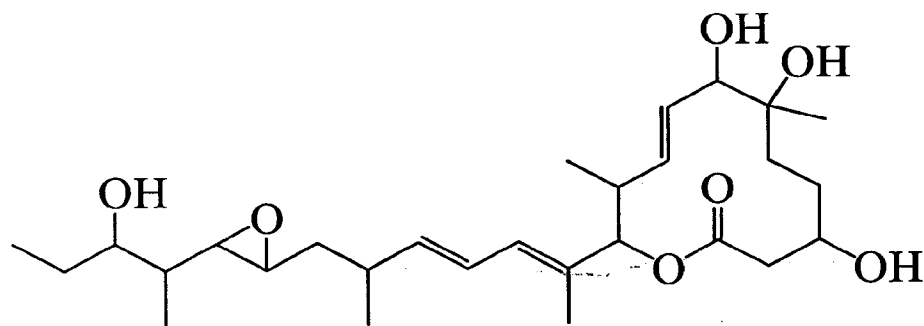
5.呈色反应:对碘、硫酸呈阳性

6.紫外吸收光谱 (甲醇、最大值) nm:239 (ϵ 28800)

7.红外吸收光谱 (KBr) cm^{-1} :3364, 2963, 1732, 1714, 1455, 1372, 1176

8. 1H -NMR 谱 (CD_3OD , 500MHz) : δ ppm (积分, 多重性, 偶合常数 J (Hz)) :

0.97 (3H, d, $j=7.0Hz$), 0.98 (3H, d, $j=6.8Hz$), 1.02 (3H, t, $J=8.0Hz$),
1.15 (3H, d, $j=6.8Hz$), 1.28 (1H, m), 1.33 (3H, s), 1.42 (2H, m),
1.50-1.73 (6H, m), 1.82 (3H, s), 2.54 (1H, m), 2.59 (2H, m), 2.64
(1H, m), 2.73 (1H, dd, $j=2.4, 8.3Hz$), 2.80 (1H, dt, $J=2.4, 5.7Hz$),
3.58 (1H, dt, $J=8.3, 4.4Hz$), 3.77 (1H, d, $j=9.8Hz$), 3.84 (1H, m),
5.10 (1H, d, $j=9.8Hz$), 5.45 (1H, dd, $j=9.8, 15.2Hz$), 5.72 (1H, dd,
 $j=8.2, 15.2Hz$), 5.78 (1H, dd, $j=9.8, 15.2Hz$), 6.15 (1H, d, $j=9.8Hz$),
6.36 (1H, dd, $j=9.8, 15.2Hz$)



11107A

[实施例 A4] 11107B 的物理化学性质

以下显示 11107B 的物理化学性质。判定 11107B 是如下所示结构。

1.性状:无色粉末

2.分子量:536, FAB-MS m/z 535 ($(M-H)^-$), 559 ($(M+Na)^+$)

3.分子式: $C_{30}H_{48}O_8$

4.溶解性:可溶于二甲基亚砷、吡啶、甲醇、丙酮、在水中难溶

5.呈色反应:对碘、硫酸呈阳性

6.紫外吸收光谱 (甲醇、最大值) nm:240 (ϵ 31300)

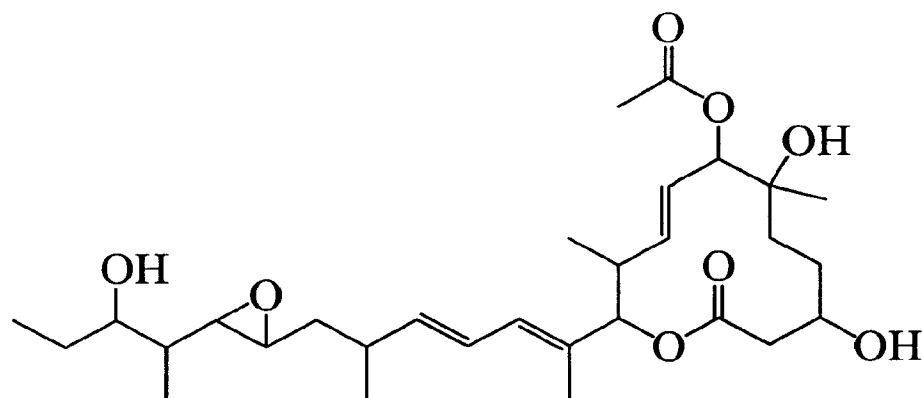
7.红外吸收光谱 (KBr) cm^{-1} :3443, 2968, 1732, 1715, 1456, 1371, 1244, 1176

8. ^1H -NMR 谱 (CD_3OD , 500MHz) : δ ppm (积分, 多重性, 偶合常数 J (Hz)) :

0.93 (3H, d, $j=7.0\text{Hz}$), 0.94 (3H, d, $j=6.8\text{Hz}$), 0.98 (3H, t, $J=8.0\text{Hz}$),
1.12 (3H, d, $j=6.8\text{Hz}$), 1.23 (3H, s), 1.25 (1H, m), 1.42 (2H, m),
1.53-1.70 (6H, m), 1.79 (3H, d, $j=1.0\text{Hz}$), 2.10 (3H, s), 2.52 (1H, m),
2.56 (2H, m), 2.60 (1H, m), 2.70 (1H, dd, $j=2.4, 8.3\text{Hz}$), 2.76
(1H, dt, $J=2.4, 5.7\text{Hz}$), 3.56 (1H, dt, $J=8.3, 4.4\text{Hz}$), 3.82 (1H, m),
5.08 (2H, d, $j=9.8\text{Hz}$), 5.60 (1H, dd, $j=9.8, 15.2\text{Hz}$), 5.70 (1H, dd,
 $j=8.3, 15.2\text{Hz}$), 5.74 (1H, dd, $j=9.8, 15.2\text{Hz}$), 6.13 (1H, d, $j=9.8\text{Hz}$),
6.36 (1H, dd, $j=9.8, 15.2\text{Hz}$)

9. ^{13}C -NMR 谱 (CD_3OD , 125MHz) : δ ppm (多重性) :

10.82 (q), 10.86 (q), 11.91 (q), 16.88 (q), 21.09 (q), 21.63 (q),
24.21 (q), 28.62 (t), 30.47 (t), 36.68 (d), 37.53 (t), 40.10 (t), 40.70
(t), 41.77 (d), 42.77 (d), 58.44 (d), 62.96 (d), 70.42 (d), 74.10
(s), 75.31 (d), 80.31 (d), 84.27 (d), 125.83 (d), 127.06 (d), 132.19
(s), 132.44 (d), 141.66 (d), 142.36 (d), 171.78 (s), 172.15 (s)



11107B

[实施例 A5] 11107C 的物理化学性质

以下显示 11107C 的物理化学性质。判定 11107C 是如下所示结构。

1.性状:无色粉末

2.分子量:534, ESI-MS m/z 533 (M-H)⁻

3.分子式:C₃₀H₄₆O₈

4.溶解性:可溶于二甲基亚砜、吡啶、甲醇、丙酮、在水中难溶

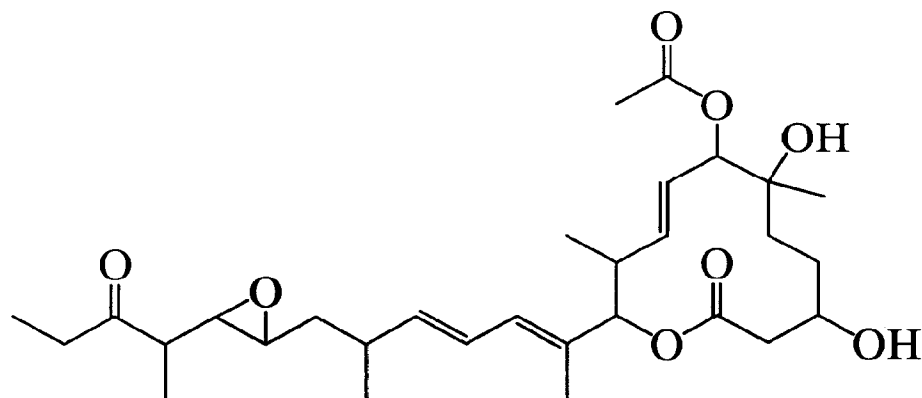
5.呈色反应:对碘、硫酸呈阳性

6.紫外吸收光谱 (甲醇、最大值) nm:239 (ϵ 33100)

7.红外吸收光谱 (KBr) cm^{-1} :3363, 2970, 1732, 1715, 1373, 1243, 1177

8.¹H-NMR 谱 (CD₃OD, 500MHz) : δ ppm (积分, 多重性, 偶合常数 J (Hz)) :

0.94 (3H, d, $j=7.0\text{Hz}$), 1.08 (3H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 1.13 (3H, d, $j=6.8\text{Hz}$),
1.16 (3H, d, $j=6.8\text{Hz}$), 1.25 (3H, s), 1.35-1.76 (6H, m), 1.81 (3H, s),
2.12 (3H, s), 2.38 (1H, m), 2.50-2.67 (6H, m), 2.82 (2H, m),
3.82 (1H, m), 5.12 (2H, d, $j=9.8\text{Hz}$), 5.64 (1H, dd, $j=9.8, 15.2\text{Hz}$),
5.72 (1H, dd, $j=8.3, 15.2\text{Hz}$), 5.76 (1H, dd, $j=9.8, 15.2\text{Hz}$), 6.18 (1H, d, $j=9.8\text{Hz}$), 6.40 (1H, dd, $j=9.8, 15.2\text{Hz}$)



11107C

[实施例 A6] 11107D 的物理化学性质

下面显示 11107D 的物理化学性质。判定 11107D 是如下所示结构。

1.性状:无色粉末

2.分子量:552, ESI-MS m/z 551 ($M-H$)⁻, 575 ($M+Na$)⁺

3.分子式: $C_{30}H_{48}O_9$

4.溶解性:可溶于二甲基亚砜、吡啶、甲醇、丙酮、在水中难溶

5.呈色反应:对碘、硫酸呈阳性

6.紫外吸收光谱 (甲醇、最大值) nm:239 (ϵ 33100)

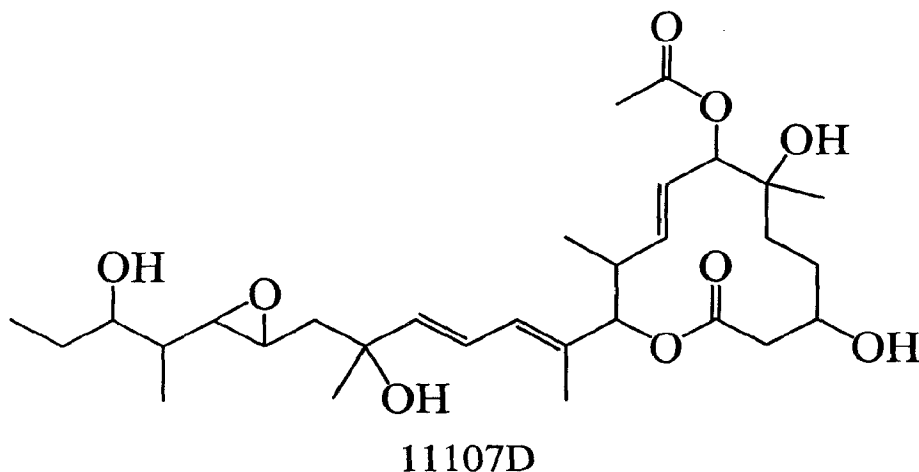
7.红外吸收光谱 (KBr) cm^{-1} :3417, 2967, 1732, 1714, 1455, 1372, 1248, 1176

8. 1H -NMR 谱 (CD_3OD , 500MHz) : δ ppm (积分, 多重性, 偶合常数 J (Hz)) :

0.93 (3H, d, $j=7.0Hz$), 0.95 (3H, d, $j=6.8Hz$), 0.98 (3H, t, $J=8.0Hz$),
1.23 (3H, s), 1.30 (1H, m), 1.36-1.66 (9H, m), 1.70 (1H, dd, $j=6.4$,
14.2Hz), 1.82 (3H, d, $j=1.0Hz$), 1.90 (1H, dd, $j=6.4$, 14.2Hz), 2.10
(3H, s), 2.52 (2H, m), 2.62 (1H, m), 2.72 (1H, dd, $j=2.4$, 8.3Hz),
2.94 (1H, dt, $J=2.4$, 5.7Hz), 3.55 (1H, dt, $J=8.3$, 4.4Hz), 3.82 (1H,
m), 5.10 (1H, d, $j=9.8Hz$), 5.11 (1H, d, $j=10.8Hz$), 5.60 (1H, dd,
 $j=9.8$, 15.2Hz), 5.74 (1H, dd, $j=8.3$, 15.2Hz), 5.92 (1H, d, $j=15.2Hz$),
6.18 (1H, d, $j=10.8Hz$), 6.57 (1H, dd, $j=10.8$, 15.2Hz)

9. ^{13}C -NMR 谱 (CD_3OD , 125MHz) : δ ppm (多重性) :

10.52 (q), 10.82 (q), 11.98 (q), 16.84 (q), 21.07 (q), 24.21 (q),
28.62 (t), 28.79 (q), 30.46 (t), 37.53 (t), 40.10 (t), 41.80 (d), 42.58
(d), 45.97 (t), 55.99 (d), 62.53 (d), 70.42 (d), 73.09 (s), 74.11
(s), 75.30 (d), 80.31 (d), 84.19 (d), 123.64 (d), 127.10 (d), 131.76
(d), 133.81 (s), 141.61 (d), 143.22 (d), 171.75 (s), 172.18 (s)



[实施例 A7] 11107E 的物理化学性质

下面显示 11107E 的物理化学性质。判定 11107E 是如下所示结构。

1. 性状: 无色粉末

2. 分子量: 552, FAB-MS m/z 551 ($\text{M}-\text{H}$)⁻

3. 分子式: $\text{C}_{30}\text{H}_{48}\text{O}_9$

4. 溶解性: 可溶于二甲基亚砷、吡啶、甲醇、丙酮、在水中难溶

5. 呈色反应: 对碘、硫酸呈阳性

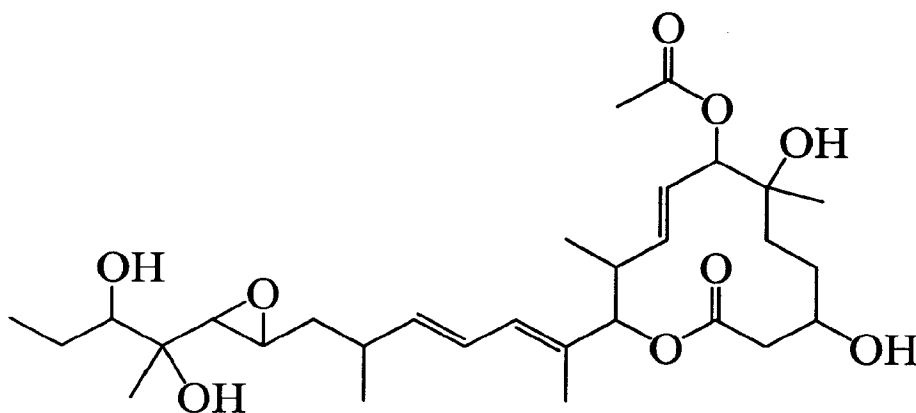
6. 紫外吸收光谱 (甲醇、最大值) nm: 240 (ϵ 26200)

7. 红外吸收光谱 (KBr) cm^{-1} : 3500, 2969, 1732, 1715, 1455, 1372, 1244, 1176

8. ^1H -NMR 谱 (CD_3OD , 500MHz) : δ ppm (积分, 多重性, 偶合常数 J (Hz)) :

0.93 (3H, d, $j=7.0\text{Hz}$), 1.08 (3H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 1.12 (3H, s), 1.16

(3H, d, $j=7.0\text{Hz}$), 1.25 (3H, s), 1.35-1.78 (8H, m), 1.81 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.55 (1H, m), 2.59 (2H, m), 2.63 (1H, m), 2.98 (1H, d, $j=2.4\text{Hz}$), 3.02 (1H, dt, $J=2.4, 5.7\text{Hz}$), 3.36 (1H, m), 3.85 (1H, m), 5.12 (2H, d, $j=9.8\text{Hz}$), 5.62 (1H, dd, $j=9.8, 15.2\text{Hz}$), 5.74 (1H, dd, $j=9.8, 15.2\text{Hz}$), 5.76 (1H, dd, $j=9.8, 15.2\text{Hz}$), 6.16 (1H, d, $j=9.8\text{Hz}$), 6.38 (1H, dd, $j=9.8, 15.2\text{Hz}$)



11107E

[实施例 A8] 11107F 的物理化学性质

下面显示 11107F 的物理化学性质。判定 11107F 是如下所示结构。

1.性状:无色粉末

2.分子量:510, FAB-MS m/z 509 (M-H)⁻

3.分子式: $\text{C}_{28}\text{H}_{46}\text{O}_8$

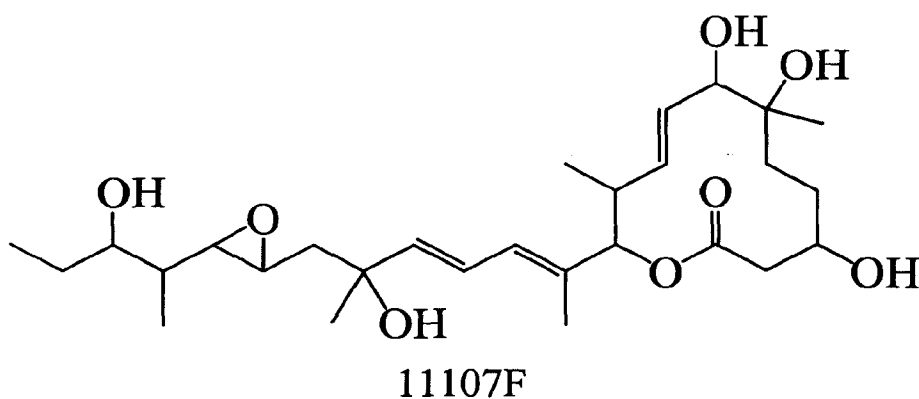
4.溶解性:可溶于二甲基亚砷、吡啶、甲醇、丙酮、在水中难溶

5.呈色反应:对碘、硫酸呈阳性

6.¹H-NMR 谱 (CD_3OD , 500MHz) : δ ppm (积分, 多重性, 偶合常数 J (Hz)) :

0.94 (3H, d, $j=7.0\text{Hz}$), 0.95 (3H, d, $j=6.8\text{Hz}$), 0.98 (3H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 1.31-1.40 (7H, m), 1.50-1.60 (6H, m), 1.71 (1H, dd, $j=6.4, 14.2\text{Hz}$), 1.82 (3H, s), 1.90 (1H, dd, $j=6.4, 14.2\text{Hz}$), 2.54 (2H, m), 2.62 (1H, m), 2.70 (1H, dd, $j=2.4, 8.3\text{Hz}$), 2.94 (1H, dt, $J=2.4, 5.7\text{Hz}$), 3.56

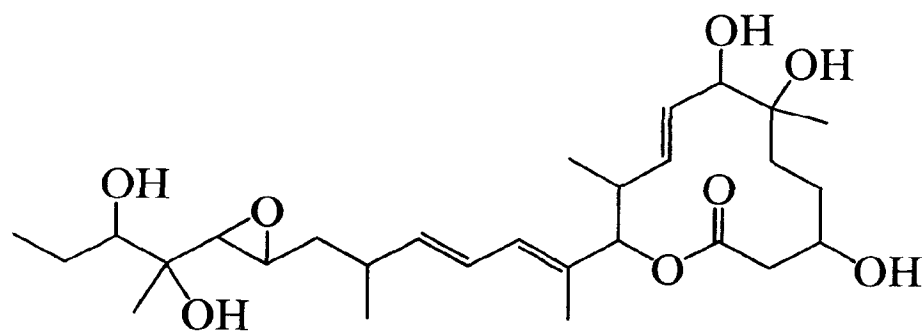
(1H, dt, $J=8.3, 4.4\text{Hz}$), 3.74 (1H, d, $j=9.8\text{Hz}$), 3.80 (1H, m), 5.10 (1H, d, $j=9.8\text{Hz}$), 5.42 (1H, dd, $j=9.8, 15.2\text{Hz}$), 5.78 (1H, dd, $j=9.8, 15.2\text{Hz}$), 5.91 (1H, d, $j=15.2\text{Hz}$), 6.18 (1H, d, $j=10.8\text{Hz}$), 6.57 (1H, dd, $j=10.8, 15.2\text{Hz}$)



[实施例 A9] 11107G 的物理化学性质

下面显示 11107G 的物理化学性质。判定 11107G 是如下所示结构。

1. 性状: 无色粉末
2. 分子量: 510, FAB-MS m/z 509 ($M-H$)⁻
3. 分子式: $C_{28}H_{46}O_8$
4. 溶解性: 可溶于二甲基亚砷、吡啶、甲醇、丙酮、在水中难溶
5. 呈色反应: 对碘、硫酸呈阳性
6. $^1\text{H-NMR}$ 谱 (CD_3OD , 500MHz) : δ ppm (积分, 多重性, 耦合常数 J (Hz)) :
 0.94 (3H, d, $j=6.4\text{Hz}$), 1.06 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.09 (3H, s), 1.13 (3H, d, $j=7.0\text{Hz}$), 1.31 (3H, s), 1.33-1.40 (3H, m), 1.55-1.78 (5H, m), 1.79 (3H, s), 2.52 (1H, m), 2.58 (2H, m), 2.60 (1H, m), 2.95 (1H, d, $j=2.0\text{Hz}$), 3.00 (1H, dt, $J=2.0, 5.4\text{Hz}$), 3.35 (1H, m), 3.74 (1H, d, $j=9.8\text{Hz}$), 3.80 (1H, m), 5.07 (1H, d, $j=10.2\text{Hz}$), 5.41 (1H, dd, $j=9.8, 15.2\text{Hz}$), 5.70 (1H, dd, $j=9.8, 15.2\text{Hz}$), 5.75 (1H, dd, $j=9.8, 15.2\text{Hz}$), 6.12 (1H, d, $j=10.8\text{Hz}$), 6.38 (1H, dd, $j=10.8, 15.2\text{Hz}$)



11107G

[实施例 A10] 11107H、I、J、K 的纯化

将培养液 (20 升) 分离为培养滤液和菌体, 将滤液用乙酸乙酯 (20 升) 萃取后, 减压干燥乙酸乙酯层, 得到 2.33g 的粗活性馏分。将该粗活性馏分加在硅胶柱色谱 (ワコーゲル C-200) 上, 用正己烷和乙酸乙酯 (1:9, v/v) 的混合液 (1 升) 洗脱, 浓缩活性馏分, 得到含有 11107H、11107I 的粗活性馏分、和含有 11107J、11107K 的粗活性馏分。将所得含有 11107H、11107I 的粗活性馏分在下述分离条件 (B1) 加在制备性高效液相色谱 (HPLC) 上, 洗脱活性馏分, 浓缩, 得到以 11107H 为主成分的馏分、和以 11107I 为主成分的馏分。对于各馏分, 用下述分离条件 (B2) 用制备性高效液相色谱分离 (HPLC), 洗脱活性物质、浓缩干燥, 由此得到 11107H (1.2mg)、11107I (6mg)。同样地对于含有 11107J、11107K 的粗活性馏分, 在下述分离条件 (B3) 用 HPLC 进行分馏, 分别收集洗脱馏分, 浓缩后, 得到以 11107J 为主成分的馏分、和以 11107K 为主成分的馏分。对于各馏分用下述分离条件 (B4) 用制备性高效液相色谱分离 (HPLC), 洗脱活性物质, 进行浓缩干燥, 由此得到 11107J (1.8mg)、11107K (1mg)。

HPLC 分离条件 (B1)

柱子: YMC-PACK ODS-AM SH-343-5AM, ϕ 20mm \times 250mm (ワイエムシー社制)

温度: 室温

流速: 10ml/分

检测:240nm

洗脱液:乙腈/水 (2:8-10:0, v/v, 0-50 分, 线型梯度)

HPLC 分离条件 (B2)

柱子:YMC-PACK ODS-AM SH-343-5AM, ϕ 20mm \times 250mm (ワイエムシー社制)

温度:室温

流速:10ml/分

检测:240nm

洗脱液:乙腈/水 (4:6-7:3, v/v, 0-50 分, 线型梯度)

HPLC 分离条件 (B3)

柱子:YMC J'sphere ODS-M80 JM-343, ϕ 20mm \times 250mm (ワイエムシー社制)

流速:10ml/分

检测:240nm

洗脱液:乙腈/水 (3:7-7:3, v/v, 0-50 分, 线型梯度)

HPLC 分离条件 (B4)

柱子:YMC J'sphere ODS-M80 JM-343, ϕ 20mm \times 250mm (ワイエムシー社制)

流速:10ml/分

检测:240nm

洗脱液:乙腈/水 (2:8-10:0, v/v, 0-40 分, 线型梯度)

下面显示用下述的 HPLC 分析条件进行分析时上述化合物的保留时间。

HPLC 分析条件 (b1) :

柱子:YMC J'sphere ODS-M80 JM-307, ϕ 4.6mm \times 75mm (ワイエムシー社制)

温度:30°C

流速:1ml/分

检测:240nm

洗脱液:乙腈/0.15%磷酸二氢钾 (pH3.5) (2:8-8:2, v/v, 0-50 分, 线型梯

度)

保留时间:

11107H:16.2 分

11107I:16.9 分

HPLC 分析条件 (b2) :

柱子:CAPCELL PAK C18 SG120, ϕ 4.6mm \times 250mm(资生堂社制)

温度:40°C

流速:1ml/分

检测:240nm

洗脱液:乙腈/水 (4:6, v/v) 等度洗脱

保留时间:

11107J:11.2 分

11107K:11.9 分

[实施例 A11] 11107H 的物理化学性质

下面显示 11107H 的物理化学性质。判定 11107H 是如下所示结构。

1.性状:无色粉末

2.分子量:534, ESI-MS m/z 533 (M-H)⁻, 557 (M+Na)⁺

3.分子式:C₃₀H₄₆O₈

4.溶解性:可溶于二甲基亚砷、吡啶、甲醇、丙酮、在水中难溶

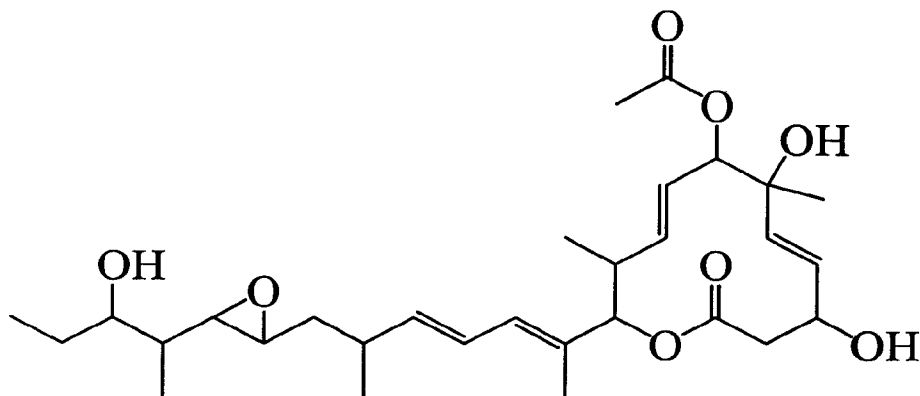
5.呈色反应:对碘、硫酸呈阳性

6.红外吸收光谱 (KBr) cm^{-1} :3478, 2968, 1732, 1718, 1455, 1370, 1243, 1173

7.¹H-NMR 谱 (C₅D₅N, 500MHz) : δ ppm (积分, 多重性, 偶合常数 J (Hz)) :

0.85 (3H, d, $j=6.9\text{Hz}$), 1.07 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.09 (3H, d, $j=6.4\text{Hz}$),
1.15 (3H, d, $j=7.3\text{Hz}$), 1.45 (1H, m), 1.55 (1H, m), 1.57 (3H, s),
1.65-1.79 (3H, m), 1.82 (3H, s), 2.00 (3H, s), 2.54 (1H, m), 2.64
(1H, m), 2.72 (1H, dd, $j=2.5, 12.7\text{Hz}$), 2.90 (2H, m), 3.02 (1H,

dd, $j=2.1, 8.3\text{Hz}$), 3.98 (1H, m), 4.86 (1H, m), 5.34 (1H, d, $j=10.7\text{Hz}$), 5.53 (1H, d, $j=9.8\text{Hz}$), 5.59 (1H, dd, $j=9.8, 15.2\text{Hz}$), 5.72 (1H, dd, $j=8.3, 15.2\text{Hz}$), 6.18 (1H, dd, $j=9.8, 15.2\text{Hz}$), 6.22 (1H, d, $j=15.2\text{Hz}$), 6.32 (1H, d, $j=10.8\text{Hz}$), 6.42 (1H, dd, $j=2.4, 15.2\text{Hz}$), 6.46 (1H, dd, $j=10.8, 15.2\text{Hz}$)



11107H

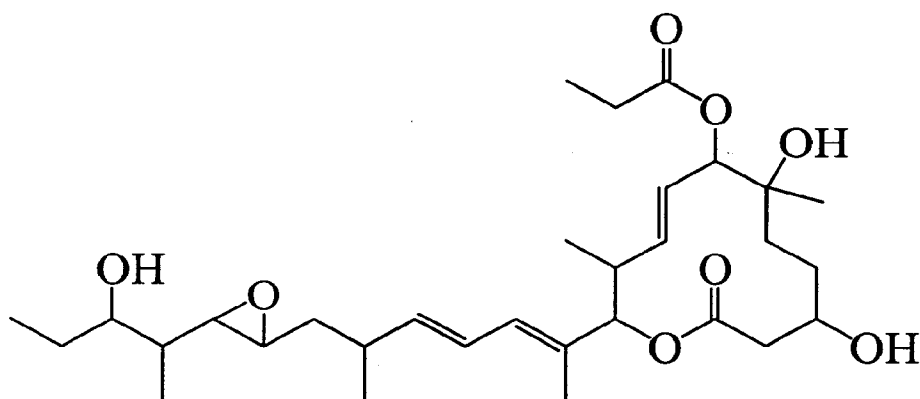
[实施例 A12] 11107I 的物理化学性质

下面显示 11107I 的物理化学性质。判定 11107I 是如下所示结构。

1. 性状: 无色粉末
2. 分子量: 550, ESI-MS m/z 549 ($M-H$)⁻
3. 分子式: $C_{31}H_{50}O_8$
4. 溶解性: 可溶于二甲基亚砜、吡啶、甲醇、丙酮、在水中难溶
5. 呈色反应: 对碘、硫酸呈阳性
6. $^1\text{H-NMR}$ 谱 (C_5D_5N , 500MHz): δ ppm (积分, 多重性, 偶合常数 J (Hz))

0.87 (3H, d, $j=6.8\text{Hz}$), 1.04-1.10 (9H, m), 1.15 (3H, d, $j=6.8\text{Hz}$), 1.45 (1H, m), 1.47 (3H, s), 1.56 (1H, m), 1.65-1.79 (4H, m), 1.80 (3H, s), 1.82 (1H, m), 1.95 (1H, m), 2.11 (1H, m), 2.30 (2H, m), 2.55 (1H, m), 2.66 (1H, m), 2.71 (1H, dd, $j=3.4, 14.1\text{Hz}$), 2.77 (1H, dd, $j=4.2, 14.1\text{Hz}$), 2.89 (1H, dd, $j=2.0, 8.3\text{Hz}$), 3.01 (1H,

dd, $j=2.0, 8.3\text{Hz}$), 3.97 (1H, m), 4.10 (1H, m), 5.33 (1H, d, $j=10.7\text{Hz}$), 5.56 (1H, d, $j=9.8\text{Hz}$), 5.73 (1H, dd, $j=7.8, 14.6\text{Hz}$), 5.82 (1H, dd, $j=10.3, 15.2\text{Hz}$), 6.28 (1H, dd, $j=9.8, 15.2\text{Hz}$), 6.34 (1H, d, $j=11.2\text{Hz}$), 6.46 (1H, dd, $j=10.8, 15.2\text{Hz}$)



11107I

[实施例 A13] 11107J 的物理化学性质

下面显示 11107J 的物理化学性质。判定 11107J 是如下所示结构。

1. 性状: 无色粉末

2. 分子量: 522, FAB-MS m/z 523 ($M+H$)⁺

3. 分子式: $C_{29}H_{46}O_8$

4. 溶解性: 可溶于二甲基亚砜、吡啶、甲醇、丙酮、在水中难溶

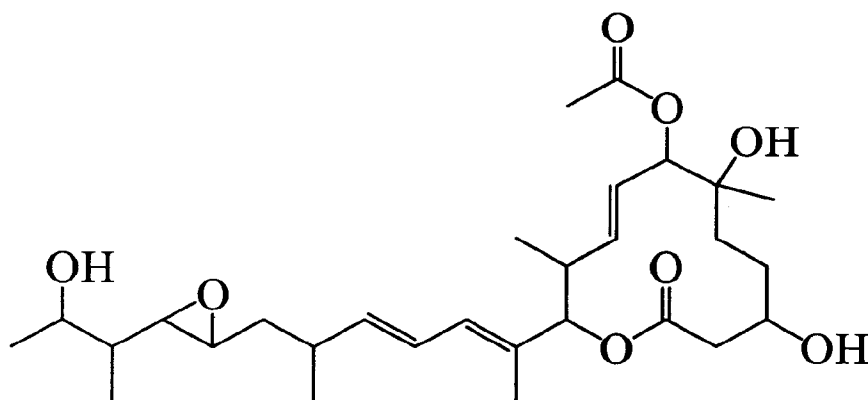
5. 呈色反应: 对碘、硫酸呈阳性

6. 红外吸收光谱 (KBr) cm^{-1} : 3386, 2969, 1731, 1714, 1455, 1371, 1249, 1174

7. ^1H -NMR 谱 (CD_3OD , 500MHz) : δ ppm (积分, 多重性, 偶合常数 J (Hz)) :

0.88 (3H, d, $j=6.9\text{Hz}$), 0.92 (3H, d, $j=7.3\text{Hz}$), 1.08 (3H, d, $j=6.4\text{Hz}$), 1.15 (1H, m), 1.18 (3H, d, $j=6.4\text{Hz}$), 1.19 (3H, s), 1.35-1.68 (6H, m), 1.75 (3H, d, $j=1.0\text{Hz}$), 2.06 (3H, s), 2.43-2.60 (4H, m), 2.62 (1H, dd, $j=2.5, 8.3\text{Hz}$), 2.71 (1H, dt, $J=2.5, 5.9\text{Hz}$), 3.74-3.81 (2H,

m), 5.04 (2H, d, $j=9.8\text{Hz}$), 5.56 (1H, dd, $j=9.8, 15.2\text{Hz}$), 5.66 (1H, dd, $j=8.3, 15.1\text{Hz}$), 5.70 (1H, dd, $j=9.8, 15.1\text{Hz}$), 6.10 (1H, dd, $j=1.0, 10.7\text{Hz}$), 6.32 (1H, dd, $j=10.7, 15.1\text{Hz}$)



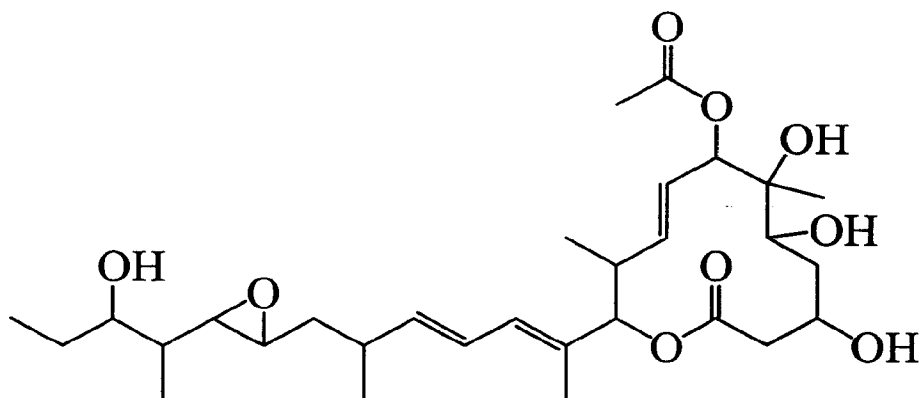
11107J

[实施例 A14] 11107K 的物理化学性质

下面显示 11107K 的物理化学性质。判定 11107K 是如下所示结构。

1. 性状: 无色粉末
2. 分子量: 552, FAB-MS m/z 553 ($M+H$)⁺
3. 分子式: $C_{30}H_{48}O_9$
4. 溶解性: 可溶于二甲基亚砜、吡啶、甲醇、丙酮、在水中难溶
5. 呈色反应: 对碘、硫酸呈阳性
6. 红外吸收光谱 (KBr) cm^{-1} : 3461, 2965, 1735, 1712, 1455, 1372, 1242, 1169
7. 1H -NMR 谱 (CD_3OD , 500MHz): δ ppm (积分, 多重性, 偶合常数 J (Hz)) :
 0.87 (3H, d, $j=6.8\text{Hz}$), 0.91 (3H, d, $j=7.3\text{Hz}$), 0.94 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$),
 1.09 (3H, d, $j=6.9\text{Hz}$), 1.11 (3H, s), 1.21 (1H, m), 1.42-1.66 (6H, m),
 1.76 (3H, d, $j=1.0\text{Hz}$), 2.06 (3H, s), 2.44-2.58 (3H, m), 2.61 (1H, dd, $j=3.7, 12.9\text{Hz}$),
 2.66 (1H, dd, $j=2.2, 8.1\text{Hz}$), 2.73 (1H, dt, $J=2.2, 6.0\text{Hz}$), 3.50-3.57 (2H, m), 4.15 (1H, m), 5.05 (1H, d,

$j=9.8\text{Hz}$), 5.09 (1H, d, $j=10.3\text{Hz}$), 5.53 (1H, dd, $j=10.3, 15.1\text{Hz}$), 5.64-5.70 (2H, m), 6.09 (1H, d, $j=10.7\text{Hz}$), 6.33 (1H, dd, $j=10.7, 15.1\text{Hz}$) .



11107K

[实施例 A15]

将培养液 (86 升) 用小型加压过滤器过滤 (水洗:10 升), 分离为滤液和洗涤液 (94 升) 以及菌体 (湿重量 14.5 kg)。滤液和洗涤液用甲苯 (50 升) 萃取。菌体用甲醇 (50 升) 萃取后、过滤 (甲醇洗涤:10 升)、得到甲醇萃取液。将甲醇萃取液在减压下蒸除甲醇后, 用甲苯 (10 升) 萃取。分别将甲苯层用水洗后合并、并浓缩, 得到含有活性馏分的甲苯萃取物 69.4g。将该甲苯萃取物溶解于甲醇 (400ml) 后, 加入 10%食盐水 (400ml), 用正己烷 (400ml \times 2) 洗涤后, 用乙酸乙酯 (400ml \times 2) 萃取, 水洗后, 减压下浓缩, 得到 12.1g 的粗活性馏分。将该粗活性馏分溶解于乙酸乙酯和正己烷 (1:1; v/v) 的混合液中, 加到硅胶色谱 (Kiesel gel 60, 120g) 上。将该柱子用乙酸乙酯和正己烷 (1:1; v/v) 的混合液 (1000ml) 洗涤后, 用乙酸乙酯和正己烷 (2:1; v/v) 的混合液 (600ml)、乙酸乙酯和正己烷 (8:2; v/v) 的混合液 (1000ml)、乙酸乙酯 (500ml) 洗脱, 收集到 300ml 为止的洗脱馏分 (粗活性馏分 A)、从 300ml 到 1080ml 的洗脱馏分 (粗 11107B 馏分)、从 1080ml 到 2010ml 的洗脱馏分 (粗活性馏分 B), 分别在减压下浓缩、得到粗活性馏分 A519mg、粗 11107B 馏分 5.96g、粗

活性馏分 B681mg。

[实施例 A16]

向培养液 (86 升) 中加入丙酮 (18 升) 搅拌萃取后、用连续离心过滤机过滤。所得丙酮萃取液 (106 升) 吸附于迪阿翁离子交换树脂 (DIAION) HP-20 柱 (11 升) 上、用 5% 丙酮 (10 升)、40% 丙酮 (30 升)、60% 丙酮 (60 升)、80% 丙酮 (80 升) 洗脱。浓缩 60% 丙酮馏分 (30 升) 后, 用甲苯 (10 升) 萃取, 然后, 减压下浓缩甲苯层, 得到粗活性馏分 17.6g。该粗活性馏分中, 将 5.0g 溶于甲苯, 加入硅胶色谱 (Kiesel gel 60, 350g)。将该柱子用甲苯 (350ml) 洗涤后, 用甲苯和丙酮 (3:1, v/v) 的混合液 (4000ml)、甲苯和丙酮 (1:1, v/v) 的混合液 (1000ml) 洗脱, 收集 1100ml 到 1700ml 的洗脱馏分 (粗活性馏分 A)、1700ml 到 4000ml 的洗脱馏分 (粗 11107B 馏分)、4000ml 到 5000ml 的洗脱馏分 (粗活性馏分 B), 分别在减压下浓缩, 得到粗活性馏分 A640mg、粗 11107B 馏分 3.32g、粗活性馏分 B466mg。

[实施例 A17] 11107L、M、N、O、P、Q、R、S、T、U、V、W、X、Y、Z、AA、AB、AC、AD、AE、AF、AG、AH、AI、AJ、AK、AL、AM、AN、AP、AQ、AR 的纯化

将得到的粗活性馏分 A 在下述的分离条件 (C1) 或 (C2) 进行制备性高效液相色谱 (HPLC) 分离, 得到 11107L (8.6mg)、11107M (6.8mg)、11107N (5.4mg)、11107AP (3.4mg)、11107AR (1.8mg)。另外, 在制备性高效液相色谱 (HPLC) 后, 进一步加入薄层色谱 [甲苯/丙酮 (2:1, v/v)] 进行纯化, 得到 11107X (11.1mg)、11107Y (6.5mg)、11107AL (1.8mg)、11107AM (2.7mg)、11107AN (0.6mg)、11107AQ (6.0mg)。

将粗 11107B 馏分 (5.96g) 在下述分离条件 (C3) 用制备性高效液相色谱 (HPLC) 分离, 得到含有 11107T、11107U、11107W、11107Z、11107AA、11107AC、11107AH、11107AI 的粗活性馏分 C (100mg)。将所得粗活性馏分 C 中 35mg 进一步在下述分离条件 (C4) 加入制备性高效液相色谱

(HPLC), 分别收集含有 11107T 的馏分、含有 11107AA 和 11107U 的馏分、含有 11107W、11107Z、11107AC 的馏分, 除去溶剂。将含有 11107T 的馏分进一步在下述分离条件 (C5) 用制备性高效液相色谱 (HPLC) 分离, 得到 11107T 溶液后, 除去溶剂, 得到 11107T (0.8mg)。将含有 11107AA 和 11107U 的馏分进一步在下述分离条件 (C5) 用制备性高效液相色谱 (HPLC) 分离, 得到 11107AA 溶液、11107U 溶液后, 分别除去溶剂, 得到 11107AA (0.2mg) 和 11107U (1.0mg)。将含有 11107W、11107Z、11107AC 的馏分进一步在下述分离条件 (C5) 用制备性高效液相色谱 (HPLC) 分离, 得到 11107W 溶液、11107Z 溶液、11107AC 溶液后, 分别除去溶剂, 得到 11107W (1.3mg)、11107Z (1.1mg)、11107AC (0.4mg)。另外, 所得粗活性馏分 C 的剩余全量在下述分离条件 (C6) 用制备性高效液相色谱 (HPLC) 分离, 分别收集含 11107AH 的馏分、含 11107AI 的馏分, 除去溶剂。将含 11107AH 的馏分进一步在下述分离条件 (C7) 用制备性高效液相色谱 (HPLC) 分离, 得到 11107AH 溶液后, 除去溶剂, 得到 11107AH (0.3mg)。将含有 11107AI 的馏分进一步在下述分离条件 (C8) 用制备性高效液相色谱 (HPLC) 分离, 得到 11107AI 溶液后, 除去溶剂, 得到 11107AI (0.5mg)。

将所得粗活性馏分 B (1.15g) 溶解于四氢呋喃-50%水性乙腈 (1:2; v/v) 的混合液 20ml 中, 加到 ODS 柱色谱 (ODS-AM 120-S50 ワイエムシー社制、750g) 上。将该柱子用乙腈和水 (45:55; v/v) 的混合液 (5 升) 洗脱, 收集 1300ml 到 1800ml 洗脱得到的含有 11107O、11107P、11107Q、11107R、11107AF、11107AG 的粗活性馏分 B1、从 2160ml 到 2400ml 洗脱得到的含有 11107S、11107V 的粗活性馏分 B2 和从 2565ml 到 3300ml 洗脱得到的含有 11107AD, 11107AE, 11107AJ, 11107AK 的粗活性馏分 B3, 分别在减压下浓缩干燥, 得到 50mg 粗活性馏分 B1、236mg 粗活性馏分 B2、67.5mg 粗活性馏分 B3。

使用 38.6mg 所得粗活性馏分 B1, 用下述分离条件 (C9) 进行制备性高效液相色谱 (HPLC) 分离, 分别收集含有 11107AF 的馏分、含有 11107O 的馏分、含有 11107P 的馏分、含有 11107Q 的馏分、含有 11107R 的馏分、

含有 11107AG 的馏分，除去溶剂。将含有 11107AF 的馏分进一步在下述分离条件 (C10) 进行制备性高效液相色谱 (HPLC) 分离，得到 11107AF 溶液后，除去溶剂，得到 11107AF (0.3mg)。将含有 11107O 的馏分进一步在下述分离条件 (C11) 进行制备性高效液相色谱 (HPLC) 分离，得到 11107O 溶液后，除去溶剂，得到 11107O (0.5mg)。将含有 11107P 的馏分进一步在下述分离条件 (C11) 进行制备性高效液相色谱 (HPLC) 分离，得到 11107P 溶液后，除去溶剂，得到 11107P (1.3mg)。将含有 11107Q 的馏分进一步在下述分离条件 (C6) 进行制备性高效液相色谱 (HPLC) 分离，得到 11107Q 溶液后，除去溶剂，得到 11107Q (0.6mg)。将含有 11107R 的馏分进一步在下述分离条件 (C6) 进行制备性高效液相色谱 (HPLC) 分离，得到 11107R 溶液后，除去溶剂，得到 11107R (0.6mg)。将含有 11107AG 的馏分进一步在下述分离条件 (C12) 进行制备性高效液相色谱 (HPLC) 分离，得到 11107AG 溶液后，除去溶剂，得到 11107AG (1.0mg)。

使用 200mg 所得粗活性馏分 B2，在下述分离条件 (C13) 反复进行制备性高效液相色谱 (HPLC) 分离，得到含有 11107S 的馏分、含有 11107AB 的馏分和 11107V (0.5mg)。对于含有 11107S 的馏分，在下述分离条件 (C14) 进行制备性高效液相色谱 (HPLC) 分离，得到 11107S 溶液后，除去溶剂，得到 11107S (1.2mg)。同样地使用含有 11107AB 的馏分 (20mg)，在下述分离条件 (C15) 进行制备性高效液相色谱 (HPLC) 分离，得到 11107AB 溶液后，除去溶剂，得到 11107AB (14mg)。

将所得粗活性馏分 B3 (67.5mg) 在下述分离条件 (C16) 进行制备性高效液相色谱 (HPLC) 分离、分别收集含有 11107AD 的馏分、含有 11107AE 的馏分、含有 11107AJ 和 11107AK 的馏分，除去溶剂。将含有 11107AD 的馏分进一步按照下述分离条件 (C17)、(C18)、(C17) 的顺序反复进行制备性高效液相色谱 (HPLC) 分离，得到 11107AD (4.1mg)。另外，通过将含有 11107AE 的馏分在下述分离条件 (C17) 反复进行 2 次制备性高效液相色谱 (HPLC) 分离，得到 11107AE (8.2mg) 的 2 个互变异构体、11107AEa、11107AEb 的 1:1 的混合物。进一步将含有 11107AJ 和 11107AK 的馏分在下述分离条件 (C17) 进行制备性高效液相色谱 (HPLC) 分离，

分别收集含 11107AJ、11107AK 的馏分，除去溶剂。对各馏分按照下述分离条件 (C18)、(C17) 的顺序反复进行制备性高效液相色谱 (HPLC) 分离，得到 11107AJ (0.5mg)、11107AK (0.9mg)。

HPLC 分离条件 (C1)

柱子:CAPCELL PAK C18 UG120, ϕ 30mm \times 250mm (资生堂社制)

流速:20ml/分

检测:240nm

洗脱液:乙腈/水 (4:6, v/v) 等度洗脱

HPLC 分离条件 (C2)

柱子:CAPCELL PAK C18 UG120, ϕ 30mm \times 250mm (资生堂社制)

流速:20ml/分

检测:240nm

洗脱液:乙腈/水 (5:5, v/v) 等度洗脱

HPLC 分离条件 (C3)

柱子:Inertsil ODS-3, ϕ 50mm \times 250mm (ジールサイエンス社制)

温度:室温

流速:40ml/分

检测:240nm

洗脱液:乙腈/水 (45:55, v/v) 等度洗脱

HPLC 分离条件 (C4)

柱子:CAPCELL PAK C18 SG120, ϕ 20mm \times 250mm (资生堂社制)

温度:40℃

流速:5ml/分

检测:200nm

洗脱液:乙腈/水 (4:6, v/v) 等度洗脱

HPLC 分离条件 (C5)

柱子:CAPCELL PAK C18 SG120, ϕ 20mm \times 250mm (资生堂社制)

温度:40℃

流速:10ml/分

检测:240nm

洗脱液:甲醇/水 (6:4, v/v) 等度洗脱

HPLC 分离条件 (C6)

柱子:CAPCELL PAK C18 SG120, ϕ 20mm \times 250mm (资生堂社制)

温度:40℃

流速:5ml/分

检测:240nm

洗脱液:乙腈/水 (4:6, v/v) 等度洗脱

HPLC 分离条件 (C7)

柱子:CAPCELL PAK C18 SG120, ϕ 20mm \times 250mm (资生堂社制)

温度:40℃

流速:5ml/分

检测:200nm

洗脱液:甲醇/水 (6:4, v/v) 等度洗脱

HPLC 分离条件 (C8)

柱子:CAPCELL PAK C18 SG120, ϕ 20mm \times 250mm (资生堂社制)

温度:40℃

流速:5ml/分

检测:240nm

洗脱液:甲醇/水 (6:4, v/v) 等度洗脱

HPLC 分离条件 (C9)

柱子:YMC J'sphere ODS-M80 JM-343, ϕ 20mm \times 250mm (ワイエムシー社制)

温度:40℃

流速:5ml/分

检测:200nm

洗脱液:乙腈/水 (3:7, v/v) 等度洗脱

HPLC 分离条件 (C10)

柱子:CAPCELL PAK C18 SG120, ϕ 20mm \times 250mm (资生堂社制)

温度:40℃

流速:5ml/分

检测:240nm

洗脱液:甲醇/水 (5:5, v/v) 等度洗脱

HPLC 分离条件 (C11)

柱子:YMC J'sphere ODS-M80 JM-343, ϕ 20mm \times 250mm (ワイエムシー社制)

温度:40℃

流速:5ml/分

检测:240nm

洗脱液:乙腈/水 (3:7, v/v) 等度洗脱

HPLC 分离条件 (C12)

柱子:YMC J'sphere ODS-M80 JM-343, ϕ 20mm \times 250mm (ワイエムシー社制)

温度:40℃

流速:5ml/分

检测:200nm

洗脱液: 甲醇/水 (6:4, v/v) 等度洗脱

HPLC 分离条件 (C13)

柱子: YMC J'sphere ODS-H80 JH-343, ϕ 20mm \times 250mm (ワイエムシー社制)

温度: 40°C

流速: 20ml/分

检测: 215nm

洗脱液: 乙腈/水 (32:68, v/v) 等度洗脱

HPLC 分离条件 (C14)

柱子: YMC J'sphere ODS-H80, JH-323, ϕ 10mm \times 250mm (ワイエムシー社制)

温度: 40°C

流速: 5ml/分

检测: 215nm

洗脱液: 乙腈/水 (4:6, v/v) 等度洗脱

HPLC 分离条件 (C15)

柱子: YMC J'sphere ODS-H80 JH-343, ϕ 20mm \times 250mm (ワイエムシー社制)

温度: 40°C

流速: 20ml/分

检测: 215nm

洗脱液: 乙腈/水 (4:6, v/v) 等度洗脱

HPLC 分离条件 (C16)

柱子: YMC J'sphere ODS-M80 JM-343, ϕ 20mm \times 250mm (ワイエムシー社制)

温度:室温

流速:10ml/分

检测:240nm

洗脱液:乙腈/水 (35:65-4:6, v/v, 0-50 分, 线型梯度), 乙腈/水 (4:6, v/v, 50-70 分, 等度洗脱)

HPLC 分离条件 (C17)

柱子:YMC J'sphere ODS-M80 JM-343, ϕ 20mm \times 250mm (ワイエムシー社制)

温度:室温

流速:10ml/分

检测:240nm

洗脱液:甲醇/水 (65:35-7:3, v/v, 0-40 分, 线型梯度)

HPLC 分离条件 (C18)

柱子:CAPCELL PAK C18 SG120, ϕ 20mm \times 250mm (资生堂社制)

温度:室温

流速:10ml/分

检测:240nm

洗脱液:乙腈/水 (4:6, v/v) 等度洗脱

下面显示用下述的 HPLC 分析条件进行分析时 11107B 和上述化合物的保留时间。

HPLC 分析条件 (c1)

柱子:CAPCELL PAK C18 SG120, ϕ 4.6mm \times 250mm (资生堂社制)

温度:40°C

流速:1ml/分

检测:240nm

洗脱液:乙腈/水 (4:6, v/v) 等度洗脱

保留时间:

11107B:16.4 分
11107L:22.2 分
11107M:36.0 分
11107N:18.1 分
11107R:7.6 分
11107X:23.8 分
11107Y:23.6 分
11107AL:32.0 分
11107AM:30.3 分
11107AN:38.7 分
11107AP:60.4 分
11107AQ:64.7 分
11107AR:15.2 分

HPLC 分析条件 (c2)

柱子:CAPCELL PAK C18 SG120, ϕ 4.6mm \times 250mm (资生堂社制)

温度:40℃

流速:1ml/分

检测:240nm

洗脱液:甲醇/水 (6:4, v/v) 等度洗脱

保留时间:

11107T:13.0 分
11107U:14.4 分
11107W:15.4 分
11107Z:15.9 分
11107AA:12.4 分
11107AC:12.7 分
11107AI:18.3 分

HPLC 分析条件 (c3)

柱子:CAPCELL PAK C18 SG120, ϕ 4.6mm \times 250mm (资生堂社制)

温度:40℃

流速:1ml/分

检测:200nm

洗脱液:甲醇/水 (6:4, v/v) 等度洗脱

保留时间:

11107AH:10.3 分

HPLC 分析条件 (c4)

柱子:CAPCELL PAK C18 SG120, ϕ 4.6mm \times 250mm (资生堂社制)

温度:40℃

流速:1ml/分

检测:240nm

洗脱液:甲醇/水 (5:5, v/v) 等度洗脱

保留时间:

11107O:20.2 分

11107Q:25.2 分

11107AF:17.7 分

HPLC 分析条件 (c5)

柱子:YMC J'sphere ODS-M80 JM-307, ϕ 4.6mm \times 75mm (ワイエムシー社制)

温度:40℃

流速:1.5ml/分

检测:240nm

洗脱液:乙腈/水 (3:7, v/v) 等度洗脱

保留时间:

11107P:5.8 分

HPLC 分析条件 (c6)

柱子:YMC Pack Ph A-407, ϕ 4.6mm \times 75mm (ワイエムシー社制)

温度:40℃

流速:1ml/分

检测:200nm

洗脱液:甲醇/水 (5:5, v/v) 等度洗脱

保留时间:

11107AG:6.5 分

HPLC 分析条件 (c7)

柱子:CAPCELL PAK C18 SG120, ϕ 4.6mm \times 250mm (资生堂社制)

温度:40℃

流速:1ml/分

检测:254nm

洗脱液:乙腈/水 (4:6, v/v) 等度洗脱

保留时间:

11107V:9.6 分

11107AB:10.8 分

HPLC 分析条件 (c8)

柱子:CAPCELL PAK C18 SG120, ϕ 4.6mm \times 250mm (资生堂社制)

温度:40℃

流速:1.5ml/分

检测:240nm

洗脱液:乙腈/水 (4:6, v/v) 等度洗脱

11107S:6.6 分

HPLC 分析条件 (c9)

柱子:CAPCELL PAK C18 SG120, ϕ 4.6mm \times 250mm (资生堂社制)

温度:室温

流速:1ml/分

检测:240nm

洗脱液:乙腈/水 (4:6, v/v) 等度洗脱

保留时间:

11107AD:15.6 分

11107AE:14.7 分 (11107AEa), 15.4 分 (11107AEb)

11107AJ:12.9 分

11107AK:13.4 分

[实施例 A18] 11107L 的物理化学性质

下面显示 11107L 的物理化学性质。判定 11107L 是如下所示结构。

1.性状:无色粉末

2.分子量:594, FAB-MS m/z 617 ($M+Na$)⁺, 593 ($M-H$)⁻

3.分子式: $C_{32}H_{50}O_{10}$

4.溶解性:可溶于二甲基亚砷、吡啶、甲醇、丙酮、在水中难溶

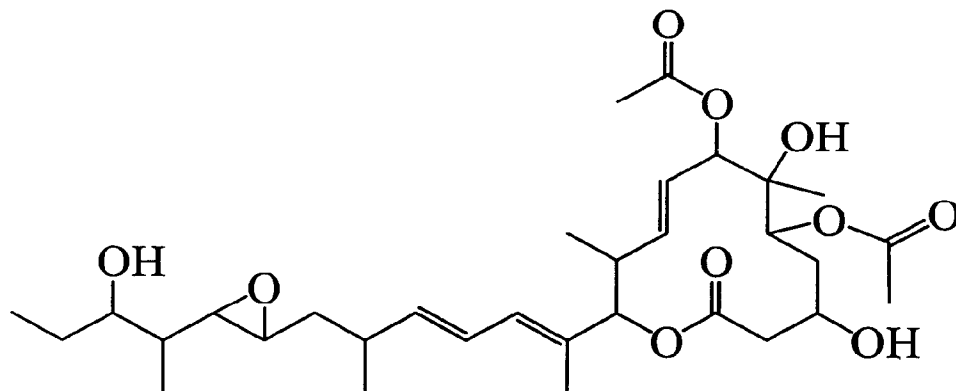
5.呈色反应:对碘、硫酸呈阳性

6.红外吸收光谱:3470, 2970, 1735, 1718, 1456, 1373, 1236, 1175

7.¹H-NMR 谱 (CD_3OD , 400MHz): δ ppm (积分, 多重性, 偶合常数 J (Hz)):

0.87 (3H, d, $j=6.6Hz$), 0.90 (3H, d, $j=7.0Hz$), 0.94 (3H, t, $J=7.3Hz$),
1.08 (3H, d, $j=7.0Hz$), 1.18-1.22 (4H, m), 1.42-1.52 (3H, m), 1.65-1.69
(1H, m), 1.70-1.74 (2H, m), 1.77 (3H, d, $j=0.7Hz$), 2.06 (3H, s),
2.08 (3H, s), 2.46-2.50 (1H, m), 2.52 (1H, dd, $j=4.4, 15.0Hz$), 2.55-2.62
(1H, m), 2.65 (1H, dd, $j=2.2, 8.4Hz$), 2.72 (1H, dt, $J=2.2, 5.9Hz$),
2.77 (1H, dd, $j=3.3, 15.0Hz$), 3.51 (1H, dt, $J=8.4, 4.4Hz$), 3.73-3.75
(1H, m), 4.98 (1H, dd, $j=3.1, 10.7Hz$), 5.08 (1H, d, $j=9.9Hz$),
5.11 (1H, d, $j=11.0Hz$), 5.60 (1H, dd, $j=9.9, 15.0Hz$), 5.66 (1H,

dd, $j=8.4, 15.0\text{Hz}$), 5.74 (1H, dd, $j=9.9, 15.0\text{Hz}$), 6.09 (1H, d, $j=11.0\text{Hz}$), 6.33 (1H, dd, $j=11.0, 15.0\text{Hz}$)



11107L

[实施例 A19] 11107M 的物理化学性质

下面显示 11107M 的物理化学性质。判定 11107M 是如下所示结构。

1. 性状: 无色粉末

2. 分子量: 578, FAB-MS m/z 577 ($M-H$)⁻

3. 分子式: $C_{32}H_{50}O_9$

4. 溶解性: 可溶于二甲基亚砜、吡啶、甲醇、丙酮、在水中难溶

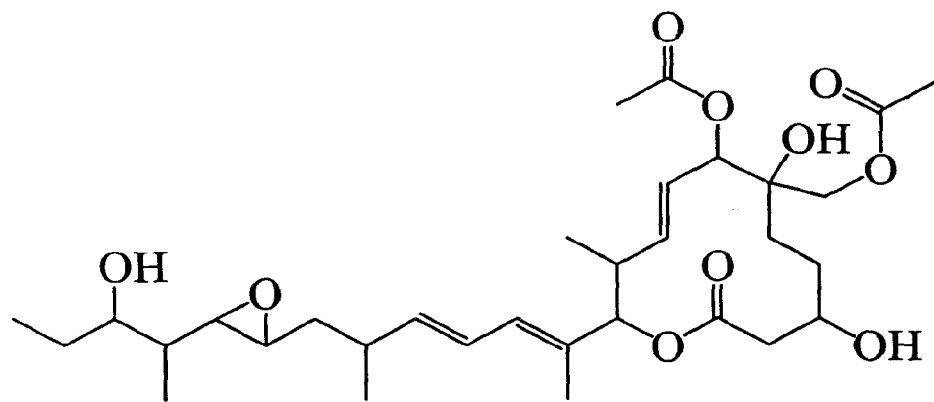
5. 呈色反应: 对碘、硫酸呈阳性

6. 红外吸收光谱: 3498, 2970, 1731, 1719, 1456, 1374, 1254, 1174

7. $^1\text{H-NMR}$ 谱 (CD_3OD , 400MHz) : δ ppm (积分, 多重性, 耦合常数 J (Hz)) :

0.89 (3H, d, $j=6.6\text{Hz}$), 0.90 (3H, d, $j=7.0\text{Hz}$), 0.93 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.08 (3H, d, $j=7.0\text{Hz}$), 1.17-1.20 (4H, m), 1.42-1.55 (5H, m), 1.60-1.66 (3H, m), 1.74 (3H, d, $j=1.1\text{Hz}$), 2.04 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.44-2.52 (1H, m), 2.54-2.58 (1H, m), 2.60 (1H, dd, $j=3.7, 14.8\text{Hz}$), 2.62 (1H, dd, $j=5.9, 14.8\text{Hz}$), 2.64 (1H, dd, $j=2.2, 8.1\text{Hz}$), 2.72 (1H, dt, $J=2.2, 5.9\text{Hz}$), 3.51 (1H, dt, $J=8.4, 4.8\text{Hz}$), 4.82-4.84 (1H, m), 4.98 (1H, d, $j=10.6\text{Hz}$), 5.02 (1H, d, $j=9.6\text{Hz}$), 5.57 (1H, dd, $j=9.9,$

5.63 (1H, dd, $j=9.5, 15.0\text{Hz}$), 5.65 (1H, dd, $j=9.5, 15.0\text{Hz}$), 5.72 (1H, dd, $j=9.5, 15.0\text{Hz}$), 6.09 (1H, d, $j=11.0\text{Hz}$), 6.32 (1H, dd, $j=11.0, 15.0\text{Hz}$)



11107N

[实施例 A21] 11107O 的物理化学性质

下面显示 11107O 的物理化学性质。判定 11107O 是如下所示结构。

1.性状:无色粉末

2.分子量:554, FAB-MS m/z 555 ($M+H$)⁺, 577 ($M+Na$)⁺

3.分子式: $C_{30}H_{50}O_9$

4.溶解性:可溶于二甲基亚砜、吡啶、甲醇、丙酮、在水中难溶

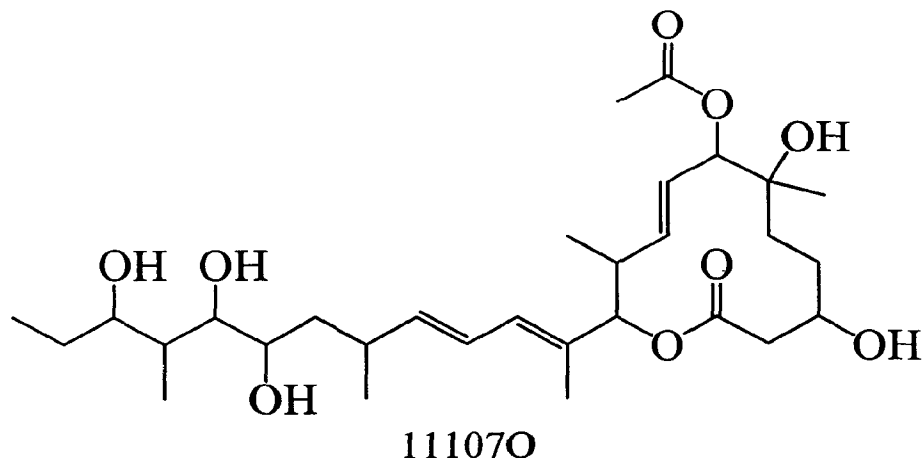
5.呈色反应:对碘、硫酸呈阳性

6.红外吸收光谱 (KBr) cm^{-1} :3419, 2966, 1733, 1716, 1457, 1374, 1258, 1176

7. ^1H -NMR 谱 (CD_3OD , 500MHz) : δ ppm (积分, 多重性, 耦合常数 J (Hz)) :

0.88 (3H, d, $j=6.8\text{Hz}$), 0.90 (3H, d, $j=7.3\text{Hz}$), 0.93 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.06 (3H, d, $j=6.8\text{Hz}$), 1.19 (3H, s), 1.34-1.44 (3H, m), 1.51 (2H, m), 1.54-1.71 (3H, m), 1.75 (3H, s), 1.90 (1H, m), 2.06 (3H, s), 2.53 (2H, m), 2.56 (2H, m), 3.43-3.50 (2H, m), 3.57 (1H, m), 3.78 (1H, m), 5.05 (2H, d, $j=10.3\text{Hz}$), 5.57 (1H, dd, $j=10.3, 15.1\text{Hz}$),

5.61 (1H, dd, $j=8.3, 15.1\text{Hz}$), 5.70 (1H, dd, $j=9.8, 15.1\text{Hz}$), 6.10 (1H, d, $j=10.7\text{Hz}$), 6.33 (1H, dd, $j=10.7, 15.1\text{Hz}$)



[实施例 A22] 11107P 的物理化学性质

下面显示 11107P 的物理化学性质。判定 11107P 是如下所示结构。

1.性状:无色粉末

2.分子量:552, FAB-MS m/z 553 ($M+H$)⁺, 575 ($M+Na$)⁺

3.分子式: $C_{30}H_{48}O_9$

4.溶解性:可溶于二甲基亚砷、吡啶、甲醇、丙酮、在水中难溶

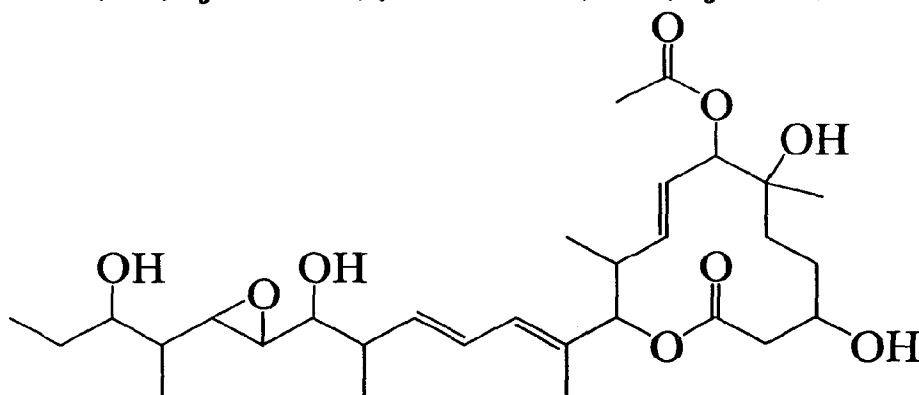
5.呈色反应:对碘、硫酸呈阳性

6.红外吸收光谱 (KBr) cm^{-1} : 3290, 2969, 1734, 1716, 1457, 1374, 1247, 1177

7.¹H-NMR 谱 (CD_3OD , 500MHz) : δ ppm (积分, 多重性, 耦合常数 J (Hz)) :

0.88 (3H, d, $j=6.8\text{Hz}$), 0.90 (3H, d, $j=7.3\text{Hz}$), 0.94 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$),
1.13 (3H, d, $j=6.8\text{Hz}$), 1.19 (3H, s), 1.22 (1H, m), 1.28-1.67 (6H, m),
1.75 (3H, d, $j=1.0\text{Hz}$), 2.06 (3H, s), 2.44 (1H, m), 2.53-2.57 (3H, m),
2.74 (1H, dd, $j=2.4, 6.8\text{Hz}$), 2.83 (1H, dd, $j=2.0, 8.3\text{Hz}$),
3.09 (1H, dd, $j=6.8, 7.3\text{Hz}$), 3.52 (1H, m), 3.78 (1H, m), 5.04 (1H, d, $j=10.7\text{Hz}$),
5.05 (1H, d, $j=9.8\text{Hz}$), 5.56 (1H, dd, $j=9.8, 15.1\text{Hz}$),

5.701 (1H, dd, $j=9.8, 15.1\text{Hz}$), 5.703 (1H, dd, $j=7.3, 15.1\text{Hz}$), 6.10 (1H, d, $j=10.7\text{Hz}$), 6.37 (1H, dd, $j=10.7, 15.1\text{Hz}$)



11107P

[实施例 A23] 11107Q 的物理化学性质

下面显示 11107Q 的物理化学性质。判定 11107Q 是如下所示结构。

1. 性状: 无色粉末

2. 分子量: 550, FAB-MS m/z 551 ($M+H$)⁺, 573 ($M+Na$)⁺

3. 分子式: $C_{30}H_{46}O_9$

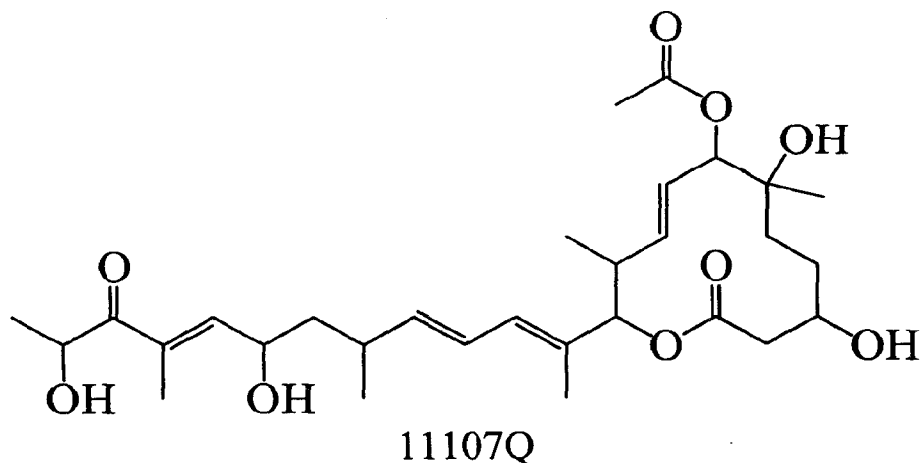
4. 溶解性: 可溶于二甲基亚砷、吡啶、甲醇、丙酮、在水中难溶

5. 呈色反应: 对碘、硫酸呈阳性

6. 红外吸收光谱 (KBr) cm^{-1} : 3384, 2970, 1732, 1716, 1670, 1456, 1374, 1258, 1174

7. ^1H -NMR 谱 (CD_3OD , 500MHz): δ ppm (积分, 多重性, 偶合常数 J (Hz)):

0.88 (3H, d, $j=6.4\text{Hz}$), 1.07 (3H, d, $j=6.8\text{Hz}$), 1.19 (3H, s), 1.31 (3H, d, $j=6.8\text{Hz}$), 1.34-1.46 (3H, m), 1.53-1.71 (3H, m), 1.75 (3H, s), 1.77 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.50-2.57 (4H, m), 3.79 (1H, m), 4.48 (1H, m), 4.94 (1H, q, $J=6.8\text{Hz}$), 5.045 (1H, d, $j=11.2\text{Hz}$), 5.047 (1H, d, $j=9.3\text{Hz}$), 5.57 (1H, dd, $j=9.3, 15.1\text{Hz}$), 5.63 (1H, dd, $j=8.8, 15.1\text{Hz}$), 5.70 (1H, dd, $j=9.8, 15.1\text{Hz}$), 6.10 (1H, d, $j=10.7\text{Hz}$), 6.35 (1H, dd, $j=10.7, 15.1\text{Hz}$), 6.54 (1H, d, $j=8.3\text{Hz}$)



[实施例 A24] 11107R 的物理化学性质

下面显示 11107R 的物理化学性质。判定 11107R 是如下所示结构。

1.性状:无色粉末

2.分子量:494, FAB-MS m/z 495 ($M+H$)⁺, 517 ($M+Na$)⁺

3.分子式: $C_{27}H_{42}O_8$

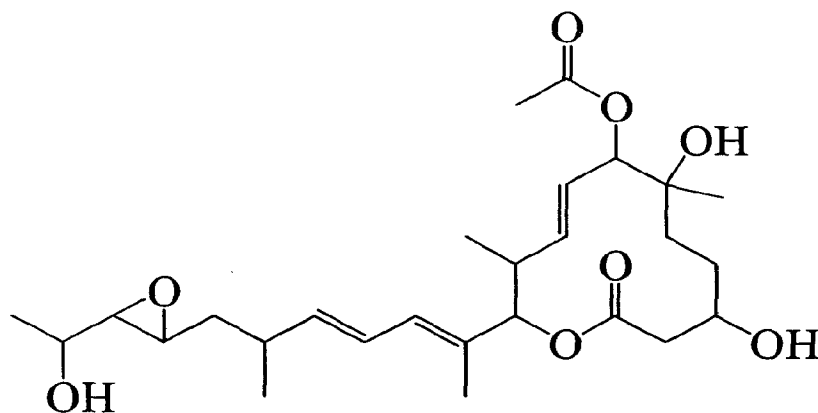
4.溶解性:可溶于二甲基亚砷、吡啶、甲醇、丙酮、在水中难溶

5.呈色反应:对碘、硫酸呈阳性

6.红外吸收光谱 (KBr) cm^{-1} :3385, 2968, 1734, 1716, 1457, 1373, 1245, 1174

7.¹H-NMR 谱 (CD_3OD , 500MHz) : δ ppm (积分, 多重性, 偶合常数 J (Hz)) :

0.88 (3H, d, $j=6.8Hz$), 1.08 (3H, d, $j=6.8Hz$), 1.17 (3H, d, $j=6.8Hz$),
1.19 (3H, s), 1.34-1.52 (3H, m), 1.52-1.68 (3H, m), 1.74 (3H, s),
2.06 (3H, s), 2.47-2.53 (4H, m), 2.64 (1H, dd, $j=2.4, 6.4Hz$), 2.83
(1H, dt, $J=2.5, 6.1Hz$), 3.45 (1H, dq, $J=6.4, 6.8Hz$), 3.78 (1H,
m), 5.05 (2H, d, $j=9.8Hz$), 5.57 (1H, dd, $j=9.8, 15.1Hz$), 5.66 (1H,
dd, $j=8.8, 15.1Hz$), 5.70 (1H, dd, $j=9.8, 15.1Hz$), 6.09 (1H, d, $j=10.8Hz$),
6.32 (1H, dd, $j=10.8, 15.1Hz$)



11107R

[实施例 A25] 11107S 的物理化学性质

下面显示 11107S 的物理化学性质。判定 11107S 是如下所示结构。

1.性状:无色粉末

2.分子量:492, ESI-MS m/z 515 ($M+Na$)⁺, 493 ($M+H$)⁺

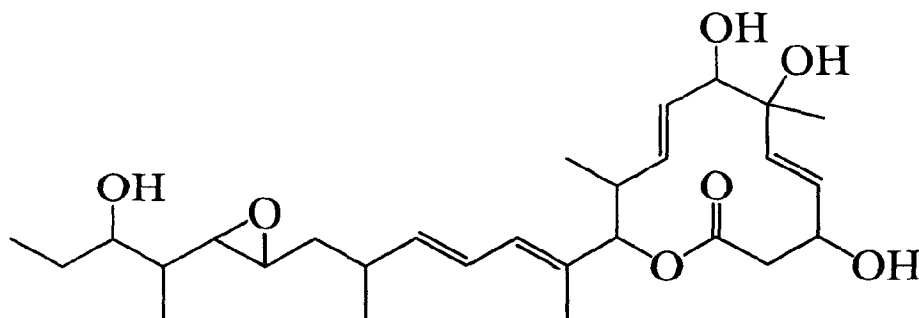
3.分子式: $C_{28}H_{44}O_7$

4.溶解性:可溶于二甲基亚砜、吡啶、甲醇、丙酮、在水中难溶

5.呈色反应:对碘、硫酸呈阳性

6.¹H-NMR 谱 (CD_3OD , 600MHz) : δ ppm (积分, 多重性, 偶合常数 J (Hz)) :

0.88 (3H, d, $j=6.9Hz$), 0.94 (3H, d, $j=7.1Hz$), 0.98 (3H, t, $J=7.4Hz$),
1.12 (3H, d, $j=6.7Hz$), 1.25 (1H, m), 1.38 (3H, s), 1.45-1.60 (3H, m),
1.67 (1H, dt, $J=13.7, 5.8Hz$), 1.77 (3H, s), 2.40-2.55 (2H, m),
2.57 (1H, dd, $j=2.7, 13.4Hz$), 2.67 (1H, dd, $j=6.1, 13.4Hz$), 2.70 (1H, dd, $j=2.2, 8.2Hz$),
2.76 (1H, dt, $J=2.2, 5.8Hz$), 3.55 (1H, dt, $J=8.8, 4.4Hz$), 3.71 (1H, d, $j=9.4Hz$), 4.54 (1H, m), 5.01 (1H, d, $j=10.5Hz$),
5.18 (1H, dd, $j=9.3, 15.2Hz$), 5.59 (1H, dd, $j=9.4, 15.2Hz$), 5.61 (1H, dd, $j=1.8, 15.4Hz$),
5.68 (1H, dd, $j=8.3, 15.0Hz$), 5.74 (1H, dd, $j=3.2, 15.4Hz$), 6.07 (1H, d, $j=10.7Hz$), 6.35 (1H, dd, $j=10.7, 15.0Hz$)



11107S

[实施例 A26] 11107T 的物理化学性质

下面显示 11107T 的物理化学性质。判定 11107T 是如下所示结构。

1.性状:无色粉末

2.分子量:522, FAB-MS m/z 545 ($M+Na$)⁺

3.分子式: $C_{29}H_{46}O_8$

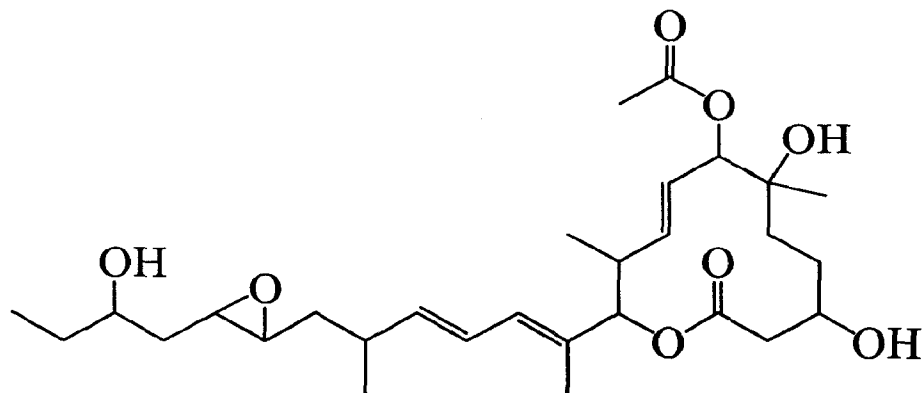
4.溶解性:可溶于二甲基亚砷、吡啶、甲醇、丙酮、在水中难溶

5.呈色反应:对碘、硫酸呈阳性

6.红外吸收光谱 (KBr) cm^{-1} :3421, 2965, 1734, 1718, 1457, 1370, 1244, 1175

7.¹H-NMR 谱 (CD_3OD , 500MHz) : δ ppm (积分, 多重性, 耦合常数 J (Hz)) :

0.89 (3H, d, $j=6.8Hz$), 0.93 (3H, t, $J=7.3Hz$), 1.09 (3H, d, $j=6.8Hz$),
 1.19 (3H, s), 1.28-1.42 (2H, m), 1.42-1.68 (8H, m), 1.75 (3H, s),
 2.06 (3H, s), 2.48-2.57 (4H, m), 2.74 (1H, ddd, $j=2.4, 4.9, 5.9Hz$),
 2.85 (1H, ddd, $j=2.4, 4.4, 7.3Hz$), 3.64 (1H, m), 3.78 (1H, m),
 5.047 (1H, d, $j=9.8Hz$), 5.052 (1H, d, $j=10.8Hz$), 5.57 (1H, dd, $j=9.8, 15.1Hz$),
 5.69 (1H, dd, $j=8.3, 15.1Hz$), 5.70 (1H, dd, $j=9.8, 15.1Hz$),
 6.10 (1H, d, $j=10.7Hz$), 6.32 (1H, dd, $j=10.7, 15.1Hz$)



11107T

[实施例 A27] 11107U 的物理化学性质

下面显示 11107U 的物理化学性质。判定 11107U 是如下所示结构。

1.性状:无色粉末

2.分子量:522, FAB-MS m/z 545 ($M+Na$)⁺

3.分子式: $C_{29}H_{46}O_8$

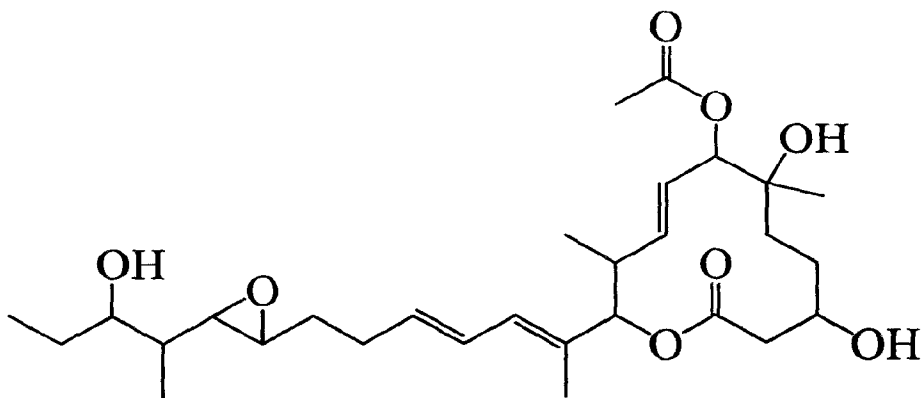
4.溶解性:可溶于二甲基亚砷、吡啶、甲醇、丙酮、在水中难溶

5.呈色反应:对碘、硫酸呈阳性

6.红外吸收光谱 (KBr) cm^{-1} :3461, 2967, 1732, 1715, 1455, 1372, 1247, 1174

7.¹H-NMR 谱 (CD_3OD , 500MHz) : δ ppm (积分, 多重性, 耦合常数 J (Hz)) :

0.88 (3H, d, $j=6.8Hz$), 0.93 (3H, d, $j=6.8Hz$), 0.95 (3H, t, $J=7.8Hz$),
1.19 (3H, s), 1.26 (1H, m), 1.34-1.42 (2H, m), 1.42-1.56 (2H, m),
1.56-1.72 (4H, m), 1.74 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.29 (2H, m), 2.52-2.56
(3H, m), 2.70 (1H, dd, $j=2.4, 8.3Hz$), 2.76 (1H, dt, $J=2.4, 5.9Hz$),
3.53 (1H, m), 3.78 (1H, m), 5.05 (2H, d, $j=10.3Hz$), 5.56 (1H,
dd, $j=9.8, 15.1Hz$), 5.70 (1H, dd, $j=9.8, 15.1Hz$), 5.79 (1H, dt, $J=15.1,$
7.1Hz), 6.09 (1H, d, $j=10.7Hz$), 6.34 (1H, dd, $j=10.7, 15.1Hz$)



11107U

[实施例 A28] 11107V 的物理化学性质

下面显示 11107V 的物理化学性质。判定 11107V 是如下所示结构。

1.性状:无色粉末

2.分子量:494, ESI-MS m/z 517 ($M+Na$)⁺, 495 ($M+H$)⁺

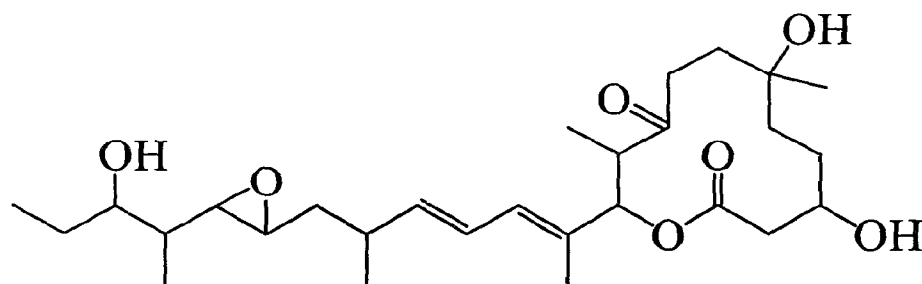
3.分子式: $C_{28}H_{46}O_7$

4.溶解性:可溶于二甲基亚砜、吡啶、甲醇、丙酮、在水中难溶

5.呈色反应:对碘、硫酸呈阳性

6.¹H-NMR 谱 (CD_3OD , 600MHz): δ ppm (积分, 多重性, 偶合常数 J (Hz)):

0.93 (3H, d, $j=6.9Hz$), 0.94 (3H, d, $j=7.1Hz$), 0.98 (3H, t, $J=7.4Hz$),
 1.13 (3H, d, $j=6.9Hz$), 1.09 (1H, m), 1.23 (1H, m), 1.26 (3H, s),
 1.30 (1H, m), 1.44-1.70 (6H, m), 1.68 (1H, dt, $J=13.7, 5.7Hz$), 1.79
 (3H, s), 2.27 (1H, m), 2.45 (1H, dd, $j=5.3, 13.6Hz$), 2.50-2.56 (2H,
 m), 2.59 (1H, dd, $j=3.2, 13.6Hz$), 2.70 (1H, dd, $j=2.1, 8.2Hz$), 2.76
 (1H, dt, $J=2.1, 5.7Hz$), 3.02 (1H, m), 3.25 (1H, dq, $J=10.9, 7.0Hz$),
 3.55 (1H, dt, $J=8.7, 4.5Hz$), 3.82-3.88 (1H, m), 5.31 (1H, d, $j=10.9Hz$),
 5.74 (1H, dd, $j=8.4, 15.1Hz$), 6.18 (1H, d, $j=10.8Hz$), 6.36 (1H,
 dd, $j=10.8, 15.1Hz$)

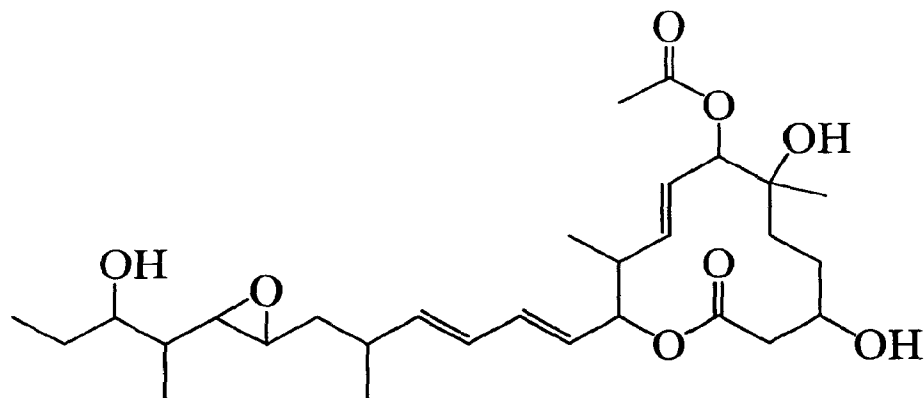


11107V

[实施例 A29] 11107W 的物理化学性质

下面显示 11107W 的物理化学性质。判定 11107W 是如下所示结构。

- 1.性状:无色粉末
- 2.分子量:522, FAB-MS m/z 523 ($M+H$)⁺, 545 ($M+Na$)⁺
- 3.分子式: $C_{29}H_{46}O_8$
- 4.溶解性:可溶于二甲基亚砷、吡啶、甲醇、丙酮、在水中难溶
- 5.呈色反应:对碘、硫酸呈阳性
- 6.红外吸收光谱 (KBr) cm^{-1} :3463, 2967, 1734, 1715, 1456, 1373, 1245, 1174
- 7.¹H-NMR 谱 (CD_3OD , 500MHz) : δ ppm (积分, 多重性, 耦合常数 J (Hz)) :
 0.91 (3H, d, $j=7.3Hz$), 0.94 (3H, t, $J=7.3Hz$), 1.00 (3H, d, $j=6.8Hz$),
 1.08 (3H, d, $j=6.8Hz$), 1.19 (3H, s), 1.20 (1H, m), 1.32-1.42 (2H, m),
 1.42-1.54 (3H, m), 1.54-1.67 (3H, m), 2.06 (3H, s), 2.37-2.53 (4H, m),
 2.66 (1H, dd, $j=2.4, 8.3Hz$), 2.72 (1H, dt, $J=2.4, 5.9Hz$),
 3.52 (1H, m), 3.79 (1H, m), 5.04 (1H, d, $j=9.8Hz$), 5.09 (1H, dd, $j=8.3, 10.7Hz$),
 5.52 (1H, dd, $j=8.3, 15.1Hz$), 5.56 (1H, dd, $j=10.3, 15.1Hz$),
 5.67 (1H, dd, $j=9.8, 15.1Hz$), 5.69 (1H, dd, $j=8.3, 15.1Hz$),
 6.10 (1H, dd, $j=10.3, 15.1Hz$), 6.29 (1H, dd, $j=10.3, 15.1Hz$)



11107W

[实施例 A30] 11107X 的物理化学性质

下面显示 11107X 的物理化学性质。判定 11107X 是如下所示结构。

1.性状:无色粉末

2.分子量:550, FAB-MS m/z 573 ($M+Na$)⁺, 549 ($M-H$)⁻

3.分子式: $C_{31}H_{50}O_8$

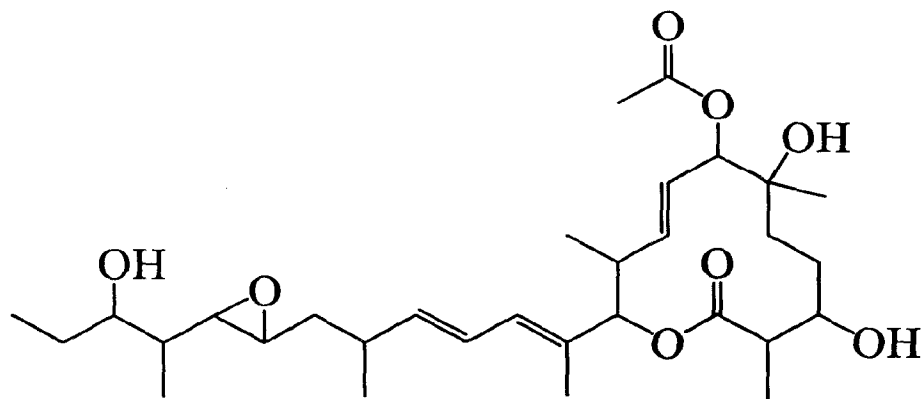
4.溶解性:可溶于二甲基亚砷、吡啶、甲醇、丙酮、在水中难溶

5.呈色反应:对碘、硫酸呈阳性

6.红外吸收光谱:3479, 2967, 1733, 1716, 1457, 1374, 1243, 1178

7.¹H-NMR 谱 (CD_3OD , 400MHz): δ ppm (积分, 多重性, 偶合常数 J (Hz)):

0.87 (3H, d, $j=7.0Hz$), 0.90 (3H, d, $j=7.0Hz$), 0.94 (3H, t, $J=7.3Hz$),
 1.08 (3H, d, $j=6.6Hz$), 1.18-1.22 (7H, m), 1.33-1.35 (2H, m), 1.43-1.52
 (3H, m), 1.59-1.63 (1H, m), 1.59-1.70 (2H, m), 1.73 (3H, d, $j=0.7Hz$),
 2.06 (3H, s), 2.45-2.50 (1H, m), 2.53-2.60 (1H, m), 2.60-2.64 (1H,
 m), 2.65 (1H, dd, $j=2.2, 8.1Hz$), 2.72 (1H, dt, $J=2.2, 5.9Hz$), 3.48-3.53
 (2H, m), 5.00 (1H, d, $j=11.0Hz$), 5.02 (1H, d, $j=9.9Hz$), 5.55 (1H,
 dd, $j=9.9, 15.0Hz$), 5.66 (1H, dd, $j=9.4, 15.0Hz$), 5.70 (1H, dd, $j=9.9,$
 15.0Hz), 6.09 (1H, d, $j=11.0Hz$), 6.32 (1H, dd, $j=11.0, 15.0Hz$)



11107X

[实施例 A31] 11107Y 的物理化学性质

下面显示 11107Y 的物理化学性质。判定 11107Y 是如下所示结构。

1.性状:无色粉末

2.分子量:536, FAB-MS m/z 559 ($M+Na$)⁺, 535 ($M-H$)⁻

3.分子式: $C_{30}H_{48}O_8$

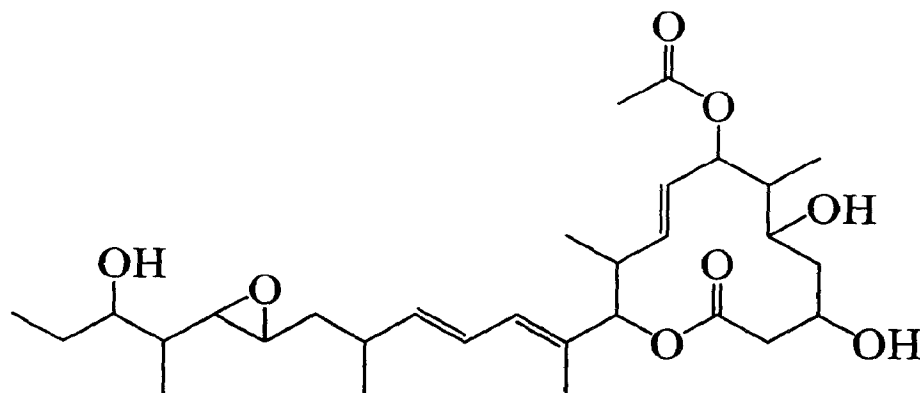
4.溶解性:可溶于二甲基亚砷、吡啶、甲醇、丙酮、在水中难溶

5.呈色反应:对碘、硫酸呈阳性

6.红外吸收光谱:3442, 2965, 1733, 1716, 1457, 1373, 1241, 1167

7.¹H-NMR 谱 (CD_3OD , 400MHz): δ ppm (积分, 多重性, 偶合常数 J (Hz)):

0.86 (3H, d, $j=7.0Hz$), 0.90 (3H, d, $j=7.3Hz$), 0.93 (3H, t, $J=7.3Hz$),
 0.95 (3H, d, $j=6.6Hz$), 1.08 (3H, d, $j=7.0Hz$), 1.17-1.20 (1H, m),
 1.43-1.52 (5H, m), 1.60-1.64 (1H, m), 1.75 (3H, d, $j=1.1Hz$), 2.00
 (3H, s), 2.01-2.04 (1H, m), 2.47-2.52 (1H, m), 2.53-2.55 (1H, m),
 2.56 (1H, d, $j=4.0Hz$), 2.61 (1H, d, $j=3.3Hz$), 2.65 (1H, dd, $j=2.2$,
 8.1Hz), 2.72 (1H, dt, $J=2.2$, 5.9Hz), 3.51 (1H, dt, $J=8.1$, 4.8Hz),
 3.76 (1H, dt, $J=3.6$, 12.5Hz), 4.09-4.12 (1H, m), 4.88 (1H, d, $j=9.2Hz$),
 5.05 (1H, d, $j=10.6Hz$), 5.42 (1H, dd, $j=9.2$, 15.0Hz), 5.50 (1H,
 dd, $j=9.5$, 15.0Hz), 5.66 (1H, dd, $j=8.4$, 15.0Hz), 6.08 (1H, d, $j=10.3Hz$),
 6.32 (1H, dd, $j=10.3$, 15.0Hz)

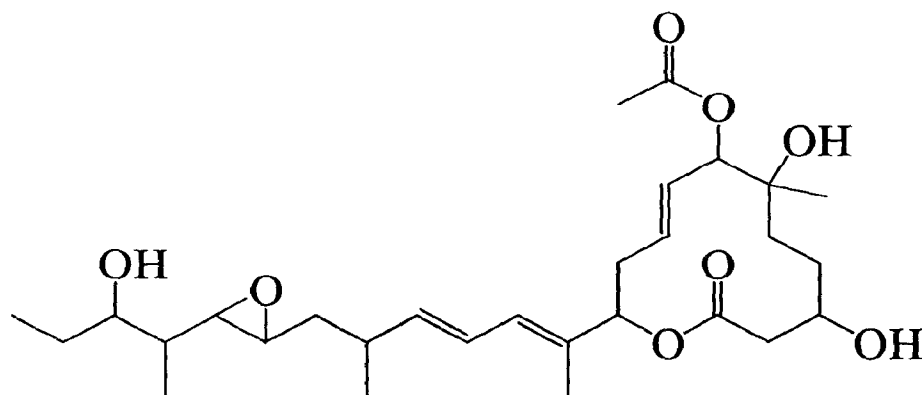


11107Y

[实施例 A32] 11107Z 的物理化学性质

下面显示 11107Z 的物理化学性质。判定 11107Z 是如下所示结构。

- 1.性状:无色粉末
- 2.分子量:522, FAB-MS m/z 523 ($M+H$)⁺, 545 ($M+Na$)⁺
- 3.分子式: $C_{29}H_{46}O_8$
- 4.溶解性:可溶于二甲基亚砷、吡啶、甲醇、丙酮、在水中难溶
- 5.呈色反应:对碘、硫酸呈阳性
- 6.红外吸收光谱 (KBr) cm^{-1} :3423, 2965, 1733, 1716, 1457, 1373, 1242, 1174
7. 1H -NMR 谱 (CD_3OD , 500MHz) : δ ppm (积分, 多重性, 偶合常数 J (Hz)) :
 0.90 (3H, d, $j=6.8Hz$), 0.94 (3H, t, $J=7.3Hz$), 1.08 (3H, d, $j=6.8Hz$),
 1.20 (3H, s), 1.21 (1H, m), 1.36-1.42 (2H, m), 1.42-1.54 (3H, m),
 1.54-1.66 (3H, m), 1.79 (3H, s), 2.07 (3H, s), 2.40 (2H, m), 2.46
 (1H, m), 2.57 (2H, m), 2.66 (1H, dd, $j=2.4, 8.3Hz$), 2.73 (1H,
 dt, $J=2.4, 5.9Hz$), 3.52 (1H, m), 3.79 (1H, m), 5.05 (1H, d, $j=9.3Hz$),
 5.47 (1H, dd, $j=3.4, 11.2Hz$), 5.63 (1H, dd, $j=8.8, 15.1Hz$), 5.69 (1H,
 dd, $j=9.3, 15.1Hz$), 5.74 (1H, ddd, $j=3.4, 9.8, 15.1Hz$), 6.07 (1H,
 d, $j=10.8Hz$), 6.31 (1H, dd, $j=10.8, 15.1Hz$)



11107Z

[实施例 A33] 11107AA 的物理化学性质

下面显示 11107AA 的物理化学性质。判定 11107AA 是如下所示结构。

1.性状:无色粉末

2.分子量:534, FAB-MS m/z 535 ($M+H$)⁺, 557 ($M+Na$)⁺

3.分子式: $C_{30}H_{46}O_8$

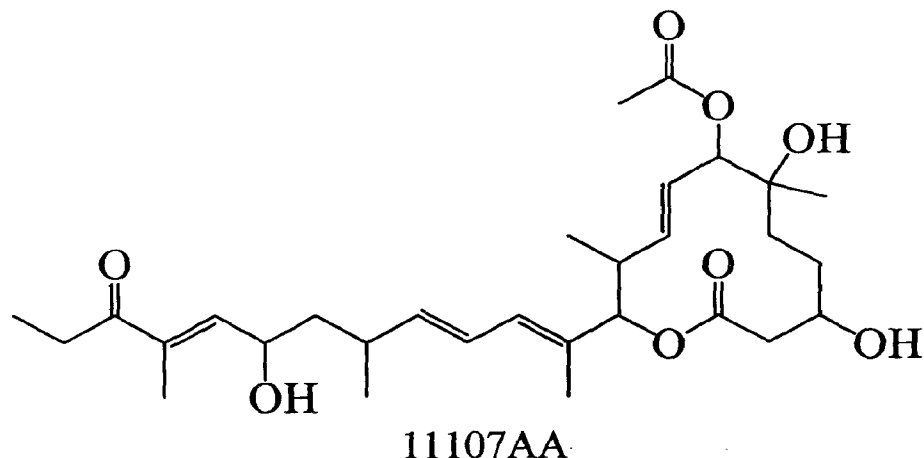
4.溶解性:可溶于二甲基亚砜、吡啶、甲醇、丙酮、在水中难溶

5.呈色反应:对碘、硫酸呈阳性

6.红外吸收光谱 (KBr) cm^{-1} :3414, 2971, 1733, 1716, 1457, 1374, 1257, 1175

7. 1H -NMR 谱 (CD_3OD , 500MHz) : δ ppm (积分, 多重性, 偶合常数 J (Hz)) :

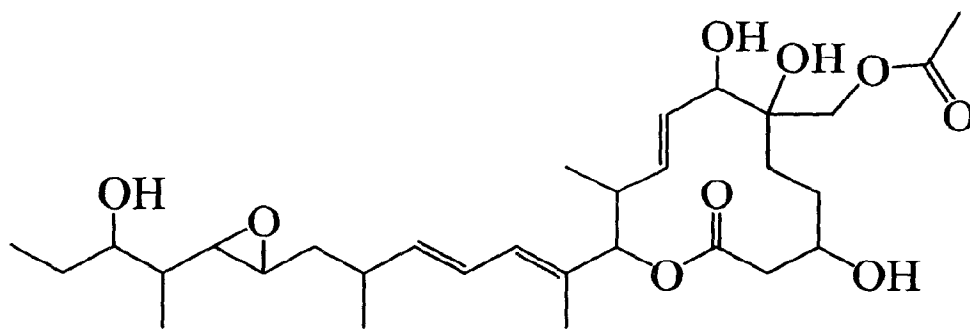
0.87 (3H, d, $j=6.3Hz$), 1.059 (3H, t, $J=7.3Hz$), 1.060 (3H, d, $j=6.3Hz$),
1.19 (3H, s), 1.32-1.44 (3H, m), 1.52-1.68 (3H, m), 1.72 (3H, d,
 $j=1.5Hz$), 1.75 (3H, d, $j=1.0Hz$), 2.06 (3H, s), 2.49-2.57 (4H, m),
2.72 (2H, m), 3.78 (1H, m), 4.47 (1H, m), 5.046 (1H, d, $j=10.7Hz$),
5.047 (1H, d, $j=9.3Hz$), 5.57 (1H, dd, $j=9.9, 15.1Hz$), 5.63 (1H,
dd, $j=8.8, 15.1Hz$), 5.70 (1H, dd, $j=9.3, 15.1Hz$), 6.10 (1H, d, $j=11.2Hz$),
6.33 (1H, dd, $j=11.2, 15.1Hz$), 6.56 (1H, dd, $j=1.0, 8.3Hz$)



[实施例 A34] 11107AB 的物理化学性质

下面显示 11107AB 的物理化学性质。判定 11107AB 是如下所示结构。

- 1.性状:无色粉末
- 2.分子量:552, FAB-MS m/z 551 (M-H)⁻
- 3.分子式:C₃₀H₄₈O₉
- 4.溶解性:可溶于二甲基亚砷、吡啶、甲醇、丙酮、在水中难溶
- 5.呈色反应:对碘、硫酸呈阳性
- 6.红外吸收光谱 (KBr) cm^{-1} :3460, 2964, 1732, 1716, 1456, 1374, 1174
- 7.¹H-NMR 谱 (CD₃OD, 500MHz) : δ ppm (积分, 多重性, 耦合常数 J (Hz)) :
 0.91 (3H, d, $j=6.8\text{Hz}$), 0.92 (3H, d, $j=6.8\text{Hz}$), 0.94 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$),
 1.08 (3H, d, $j=6.4\text{Hz}$), 1.21 (1H, m), 1.30-1.70 (8H, m), 1.75 (3H, d, $j=1.0\text{Hz}$),
 2.08 (3H, s), 2.45-2.65 (4H, m), 2.66 (1H, dd, $j=2.0, 8.3\text{Hz}$), 2.72 (1H, dt, $J=2.4, 5.9\text{Hz}$), 3.51 (1H, m), 3.75 (1H, m),
 3.86 (1H, d, $j=9.8\text{Hz}$), 4.07 (1H, d, $j=11.7\text{Hz}$), 4.34 (1H, d, $j=11.7\text{Hz}$),
 5.04 (1H, d, $j=10.7\text{Hz}$), 5.44 (1H, dd, $j=9.7, 15.1\text{Hz}$), 5.66 (1H, dd, $j=8.3, 15.1\text{Hz}$),
 5.74 (1H, dd, $j=9.8, 15.4\text{Hz}$), 6.09 (1H, d, $j=10.7\text{Hz}$), 6.33 (1H, dd, $j=10.7, 15.1\text{Hz}$) .

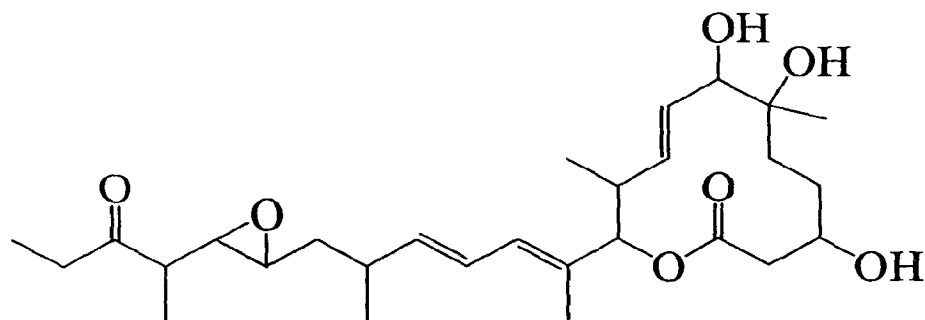


11107AB

[实施例 A35] 11107AC 的物理化学性质

下面显示 11107AC 的物理化学性质。判定 11107AC 是如下所示结构。

- 1.性状:无色粉末
- 2.分子量:492, FAB-MS m/z 493 ($M+H$)⁺, 515 ($M+Na$)⁺
- 3.分子式: $C_{28}H_{44}O_7$
- 4.溶解性:可溶于二甲基亚砷、吡啶、甲醇、丙酮、在水中难溶
- 5.呈色反应:对碘、硫酸呈阳性
- 6.¹H-NMR 谱 (CD_3OD , 500MHz) : δ ppm (积分, 多重性, 偶合常数 J (Hz)) :
 0.91 (3H, d, $j=6.8Hz$), 1.01 (3H, t, $J=7.1Hz$), 1.07 (3H, d, $j=6.8Hz$),
 1.09 (3H, d, $j=7.3Hz$), 1.27 (3H, s), 1.32-1.38 (2H, m), 1.44 (1H, m),
 1.52-1.62 (2H, m), 1.67 (1H, m), 1.75 (3H, d, $j=2.0Hz$), 2.32 (1H, dq, $J=8.3, 6.8Hz$),
 2.48 (1H, m), 2.51 (2H, m), 2.54-2.61 (3H, m), 2.73-2.78 (2H, m),
 3.70 (1H, d, $j=9.8Hz$), 3.76 (1H, m), 5.03 (1H, d, $j=10.7Hz$),
 5.38 (1H, dd, $j=9.8, 15.1Hz$), 5.66 (1H, dd, $j=8.8, 15.1Hz$),
 5.72 (1H, dd, $j=9.8, 15.1Hz$), 6.09 (1H, d, $j=11.2Hz$), 6.33 (1H, dd, $j=10.7, 15.1Hz$)



11107AC

[实施例 A36] 11107AD 的物理化学性质

下面显示 11107AD 的物理化学性质。判定 11107AD 是如下所示结构。另外，本化合物是 11107B 的 3 位羟基的立体异构体。

1. 性状: 无色粉末

2. 分子量: 536, FAB-MS m/z 559 ($M+Na$)⁺

3. 分子式: $C_{30}H_{48}O_8$

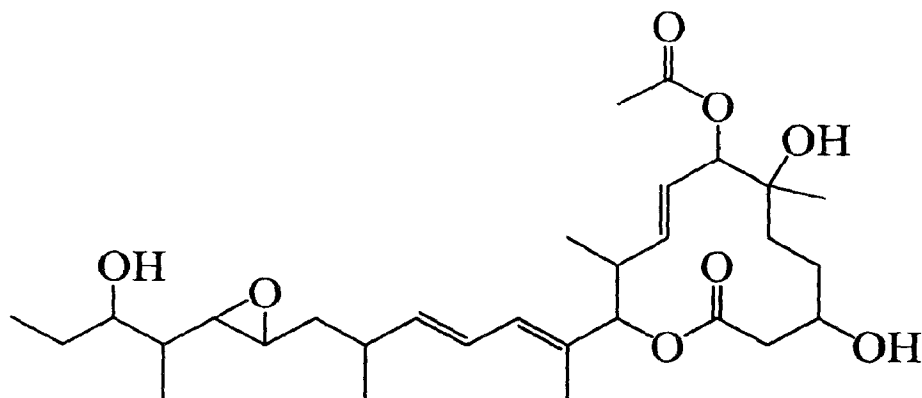
4. 溶解性: 可溶于二甲基亚砷、吡啶、甲醇、丙酮、在水中难溶

5. 呈色反应: 对碘、硫酸呈阳性

6. 红外吸收光谱 (KBr) cm^{-1} : 3420, 2960, 1730, 1460, 1380, 1240, 1140

7. 1H -NMR 谱 (CD_3OD , 500MHz): δ ppm (积分, 多重性, 耦合常数 J (Hz)):

0.86 (3H, d, $j=6.8Hz$), 0.90 (3H, d, $j=7.3Hz$), 0.94 (3H, t, $J=7.3Hz$), 1.08 (3H, d, $j=6.8Hz$), 1.16 (3H, s), 1.20 (1H, m), 1.36-1.72 (8H, m), 1.75 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.42-2.63 (4H, m), 2.66 (1H, dd, $j=2.4, 7.8Hz$), 2.73 (1H, dt, $J=2.4, 5.9Hz$), 3.51 (1H, dt, $J=8.8, 4.4Hz$), 4.23 (1H, m), 5.01 (1H, d, $j=9.8Hz$), 5.04 (1H, d, $j=10.7Hz$), 5.49 (1H, dd, $j=10.0, 15.1Hz$), 5.67 (1H, dd, $j=8.3, 15.1Hz$), 5.71 (1H, dd, $j=9.8, 15.1Hz$), 6.08 (1H, d, $j=10.7Hz$), 6.34 (1H, dd, $j=10.7, 15.1Hz$)



11107AD

[实施例 A37] 11107AE 的物理化学性质

下面显示 11107AE 的物理化学性质。判定 11107AE 是如下所示的 2 个互变异构体、11107AEa 和 11107AEb 的 1:1 的混合物。

1.性状:无色粉末

2.分子量:522, FAB-MS m/z 545 ($M+Na$)⁺

3.分子式: $C_{29}H_{46}O_8$

4.溶解性:可溶于二甲基亚砷、吡啶、甲醇、丙酮、在水中难溶

5.呈色反应:对碘、硫酸呈阳性

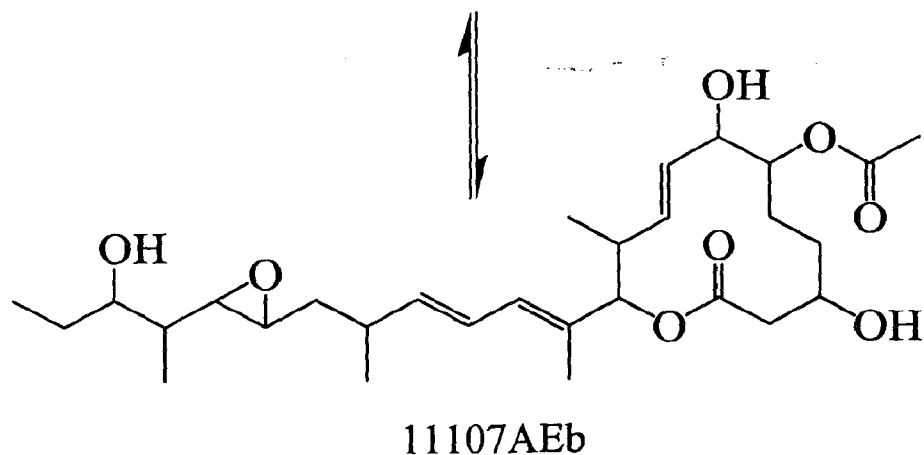
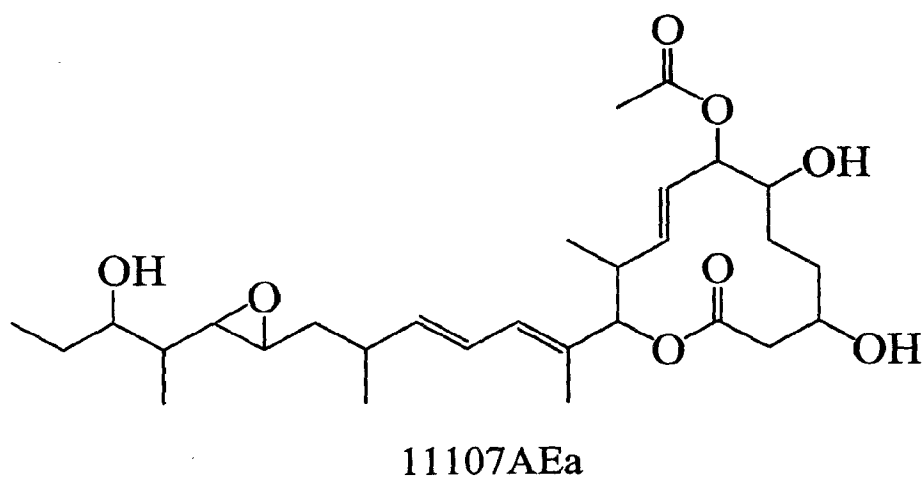
6.红外吸收光谱 (KBr) cm^{-1} :3420, 2960, 1735, 1720, 1460, 1375, 1245, 1170

7.¹H-NMR 谱 (CD_3OD , 500MHz) : δ ppm (积分, 多重性, 偶合常数 J (Hz)) :

11107AEa:0.90 (3H, d, $j=6.6Hz$), 0.91 (3H, d, $j=7.0Hz$), 0.94 (3H, t, $J=7.3Hz$), 1.09 (3H, d, $j=6.6Hz$), 1.20 (1H, m), 1.36-1.68 (8H, m), 1.75 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.47 (1H, m), 2.48 (1H, dd, $j=4.6, 14.1Hz$), 2.58 (1H, dd, $j=3.5, 14.1Hz$), 2.62 (1H, m), 2.66 (1H, dd, $j=2.2, 8.1Hz$), 2.73 (1H, dt, $J=2.2, 5.9Hz$), 3.51 (1H, dt, $J=8.1, 4.8Hz$), 3.84 (1H, m), 3.88 (1H, m), 5.04 (1H, d, $j=10.6Hz$), 5.13 (1H, dd, $j=2.9, 9.9Hz$), 5.59 (1H, dd, $j=9.7, 15.2Hz$), 5.66 (1H, dd, $j=8.4, 15.1Hz$), 5.71 (1H, dd, $j=9.7, 15.2Hz$), 6.10 (1H, d, $j=10.6Hz$),

6.33 (1H, dd, $j=10.6$, 15.1Hz)

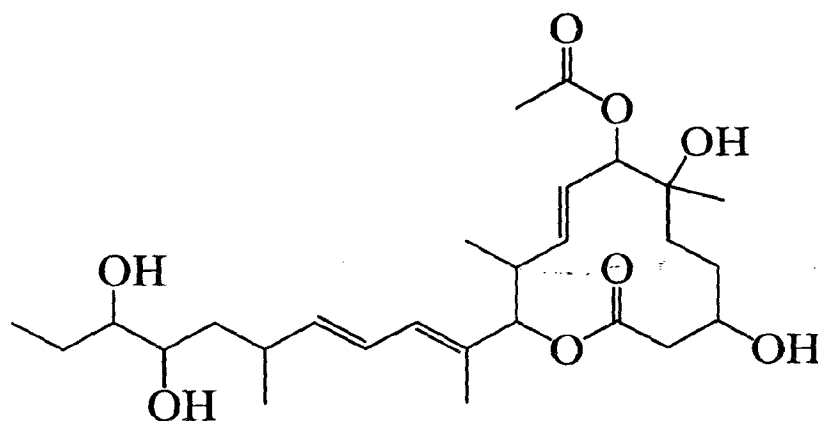
11107AEb: 0.91 (3H, d, $j=7.0$ Hz), 0.92 (3H, d, $j=7.7$ Hz), 0.94 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.09 (3H, d, $j=6.6$ Hz), 1.20 (1H, m), 1.42-1.68 (8H, m), 1.76 (3H, s), 2.09 (3H, s), 2.40 (1H, dd, $j=5.5$, 13.9Hz), 2.47 (1H, m), 2.59 (1H, dd, $j=3.7$, 13.9Hz), 2.62 (1H, m), 2.66 (1H, dd, $j=2.2$, 8.1Hz), 2.73 (1H, dt, $J=2.2$, 5.9Hz), 3.51 (1H, dt, $J=8.1$, 4.8Hz), 3.87 (1H, m), 4.12 (1H, dd, $j=3.1$, 9.7Hz), 5.01 (1H, d, $j=10.6$ Hz), 5.02 (1H, m), 5.47 (1H, dd, $j=9.7$, 15.2Hz), 5.66 (1H, dd, $j=8.4$, 15.1Hz), 5.72 (1H, dd, $j=9.7$, 15.2Hz), 6.10 (1H, d, $j=10.6$ Hz), 6.33 (1H, dd, $j=10.6$, 15.1Hz)



[实施例 A38] 11107AF 的物理化学性质

下面显示 11107AF 的物理化学性质。判定 11107AF 是如下所示结构。

- 1.性状:无色粉末
- 2.分子量:496, FAB-MS m/z 497 ($M+H$)⁺, 519 ($M+Na$)⁺
- 3.分子式: $C_{27}H_{44}O_8$
- 4.溶解性:可溶于二甲基亚砷、吡啶、甲醇、丙酮、在水中难溶
- 5.呈色反应:对碘、硫酸呈阳性
- 6.¹H-NMR 谱 (CD_3OD , 500MHz) : δ ppm (积分, 多重性, 偶合常数 J (Hz)) :
 0.87 (3H, d, $j=6.8Hz$), 0.96 (3H, t, $J=7.6Hz$), 1.06 (3H, d, $j=6.8Hz$),
 1.19 (3H, s), 1.28-1.44 (4H, m), 1.52-1.66 (4H, m), 1.74 (3H, d, $j=1.0Hz$),
 2.06 (3H, s), 2.51-2.60 (4H, m), 3.25 (1H, m), 3.37 (1H, dt, $J=2.0, 4.9Hz$),
 3.78 (1H, m), 5.04 (1H, d, $j=11.7Hz$), 5.05 (1H, d, $j=9.8Hz$), 5.56 (1H, dd, $j=9.8, 15.1Hz$),
 5.70 (1H, dd, $j=9.8, 15.1Hz$), 5.78 (1H, dd, $j=8.8, 15.1Hz$), 6.09 (1H, d, $j=10.7Hz$), 6.32 (1H, dd, $j=10.7, 15.1Hz$)



11107AF

[实施例 A39] 11107AG 的物理化学性质

下面显示 11107AG 的物理化学性质。判定 11107AG 是如下所示结构。

- 1.性状:无色粉末
- 2.分子量:556, FAB-MS m/z 579 ($M+Na$)⁺, 557 ($M+H$)⁺, 555

(M-H)⁻

3.分子式:C₃₀H₅₂O₉

4.溶解性:可溶于二甲基亚砷、吡啶、甲醇、丙酮、在水中难溶

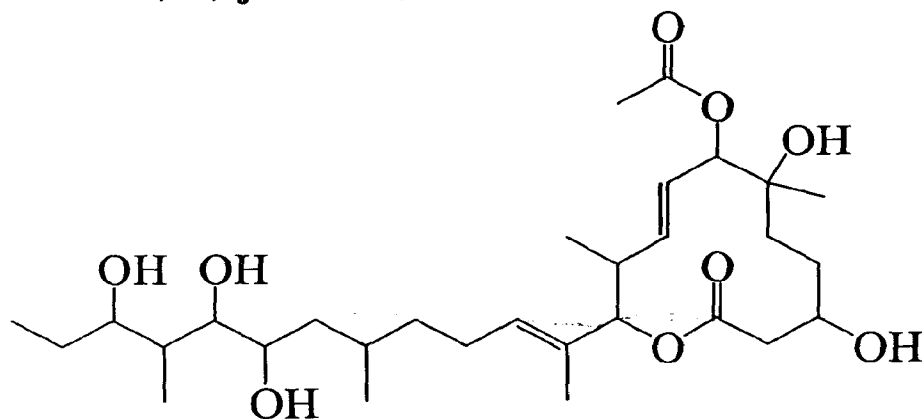
5.呈色反应:对碘、硫酸呈阳性

6.紫外吸收光谱(甲醇):末端吸收

7.红外吸收光谱(KBr) cm⁻¹:3270, 2965, 1731, 1714, 1457, 1384, 1255, 1178

8.¹H-NMR 谱(CD₃OD, 500MHz): δ ppm (积分, 多重性, 偶合常数 J (Hz)):

0.89 (3H, d, j=6.4Hz), 0.935 (3H, d, j=6.8Hz), 0.939 (3H, t, J=7.3Hz),
0.97 (3H, d, j=6.8Hz), 1.18 (3H, s), 1.24 (1H, m), 1.30-1.70 (10H, m),
1.64 (3H, s), 1.76 (1H, m), 1.93 (1H, m), 2.06 (3H, s), 2.13 (1H, m),
2.52 (2H, m), 2.54 (1H, m), 3.45 (1H, dd, j=2.9, 7.8Hz),
3.56 (1H, m), 3.60 (1H, m), 3.78 (1H, m), 5.04 (1H, d, j=10.7Hz),
5.05 (1H, d, j=9.8Hz), 5.52-5.58 (2H, m), 5.69 (1H, dd, j=9.8, 15.1Hz)



11107AG

[实施例 A40] 11107AH 的物理化学性质

下面显示 11107AH 的物理化学性质。判定 11107AH 是如下所示结构。

1.性状:无色粉末

2.分子量:494, FAB-MS m/z 495 (M+H)⁺, 517 (M+Na)⁺, 493 (M-H)⁻

3.分子式: $C_{27}H_{42}O_8$

4.溶解性:可溶于二甲基亚砷、吡啶、甲醇、丙酮、在水中难溶

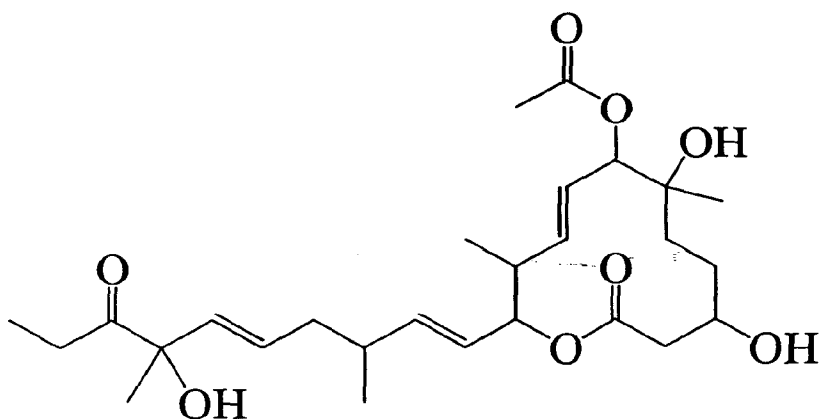
5.呈色反应:对碘、硫酸呈阳性

6.紫外吸收光谱(甲醇):末端吸收

7.红外吸收光谱(KBr) cm^{-1} : 3367, 2973, 1733, 1716, 1456, 1374, 1257, 1175

8. 1H -NMR 谱(CD_3OD , 500MHz): δ ppm (积分, 多重性, 偶合常数 J (Hz)):

0.96 (3H, d, $j=6.8Hz$), 0.99 (3H, d, $j=6.8Hz$), 1.00 (3H, t, $J=7.3Hz$),
1.18 (3H, s), 1.28-1.42 (5H, m), 1.60 (2H, m), 2.06 (3H, s), 2.08
(2H, m), 2.25 (1H, m), 2.33 (1H, m), 2.53 (2H, m), 2.63 (2H,
m), 3.78 (1H, m), 5.02-5.07 (2H, m), 5.36 (1H, dd, $j=8.3, 15.1Hz$),
5.55 (1H, dd, $j=9.8, 15.1Hz$), 5.56 (1H, d, $j=15.1Hz$), 5.66 (1H,
dd, $j=9.8, 15.1Hz$), 5.71 (1H, dd, $j=7.3, 15.1Hz$), 5.76 (1H, ddd,
 $j=7.3, 7.8, 15.1Hz$)



11107AH

[实施例 A41] 11107AI 的物理化学性质

下面显示 11107AI 的物理化学性质。判定 11107AI 是如下所示结构。

1.性状:无色粉末

2.分子量:508, FAB-MS m/z 531 ($M+Na$)⁺

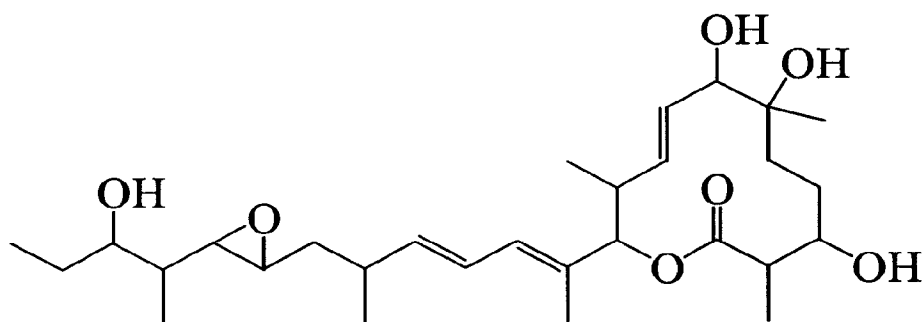
3.分子式: $C_{29}H_{48}O_7$

4.溶解性:可溶于二甲基亚砷、吡啶、甲醇、丙酮、在水中难溶

5.呈色反应:对碘、硫酸呈阳性

6. 1H -NMR 谱 (CD_3OD , 500MHz) : δ ppm (积分, 多重性, 偶合常数 J (Hz)) :

0.91 (6H, s), 0.94 (3H, t, $J=7.3Hz$), 1.09 (3H, d, $j=6.8Hz$), 1.19 (3H, d, $j=6.8Hz$), 1.21 (1H, m), 1.26 (3H, s), 1.28-1.38 (2H, m), 1.42-1.58 (4H, m), 1.60-1.68 (2H, m), 1.74 (3H, s), 2.48 (1H, m), 2.54-2.63 (2H, m), 2.66 (1H, dd, $j=2.4, 8.3Hz$), 2.73 (1H, dt, $J=2.4, 5.9Hz$), 3.46-3.54 (2H, m), 3.68 (1H, d, $j=9.8Hz$), 4.99 (1H, d, $j=10.7Hz$), 5.37 (1H, dd, $j=9.8, 15.1Hz$), 5.66 (1H, dd, $j=8.3, 15.1Hz$), 5.71 (1H, dd, $j=9.8, 15.1Hz$), 6.08 (1H, d, $j=10.7Hz$), 6.33 (1H, dd, $j=10.7, 15.1Hz$)



11107AJ

[实施例 A42] 11107AJ 的物理化学性质

下面显示 11107AJ 的物理化学性质。判定 11107AJ 是如下所示结构。

1.性状:无色粉末

2.分子量:536, FAB-MS m/z 559 ($M+Na$)⁺

3.分子式: $C_{30}H_{48}O_8$

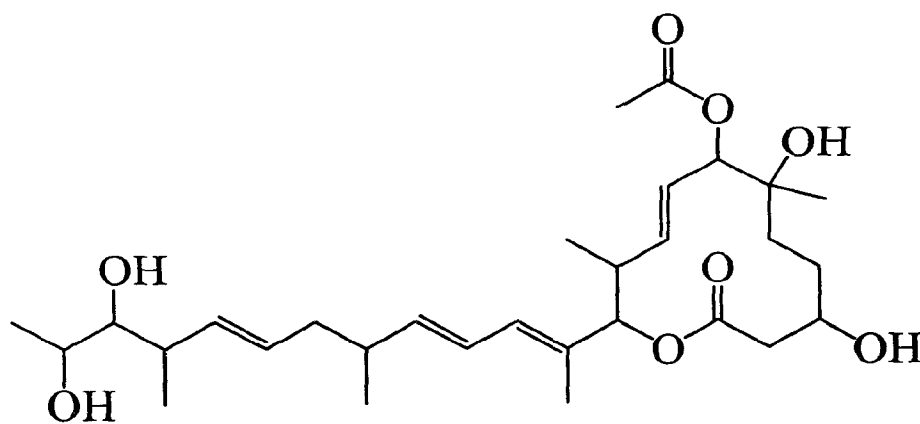
4.溶解性:可溶于二甲基亚砷、吡啶、甲醇、丙酮、在水中难溶

5.呈色反应:对碘、硫酸呈阳性

6.红外吸收光谱 (KBr) cm^{-1} :3420, 2960, 1735, 1460, 1375, 1255, 1180

7.¹H-NMR 谱 (CD₃OD, 500MHz) : δ ppm (积分, 多重性, 偶合常数 J (Hz)) :

0.88 (3H, d, $j=6.8\text{Hz}$), 1.01 (3H, d, $j=6.3\text{Hz}$), 1.02 (3H, d, $j=6.8\text{Hz}$),
1.11 (3H, d, $j=6.3\text{Hz}$), 1.19 (3H, s), 1.36-1.42 (2H, m), 1.54-1.68
(2H, m), 1.73 (3H, s), 2.00-2.08 (5H, m), 2.25 (2H, m), 2.53-2.60
(3H, m), 3.27 (1H, dd, $j=4.9, 7.3\text{Hz}$), 3.70 (1H, dq, $J=4.9, 6.3\text{Hz}$),
3.78 (1H, m), 5.04 (1H, d, $j=9.8\text{Hz}$), 5.05 (1H, d, $j=9.8\text{Hz}$), 5.34
(1H, dd, $j=8.3, 15.1\text{Hz}$), 5.41 (1H, dt, $J=15.1, 7.3\text{Hz}$), 5.57 (1H,
dd, $j=9.8, 15.1\text{Hz}$), 5.65 (1H, dd, $j=7.3, 15.1\text{Hz}$), 5.70 (1H, dd, $j=9.8,$
15.1Hz), 6.07 (1H, d, $j=11.2\text{Hz}$), 6.33 (1H, dd, $j=11.2, 15.1\text{Hz}$)



11107AJ

[实施例 A43] 11107AK 的物理化学性质

下面显示 11107AK 的物理化学性质。判定 11107AK 是如下所示结构。

1.性状:无色粉末

2.分子量:464, FAB-MS m/z 487 ($M+Na$)⁺

3.分子式:C₂₇H₄₄O₆

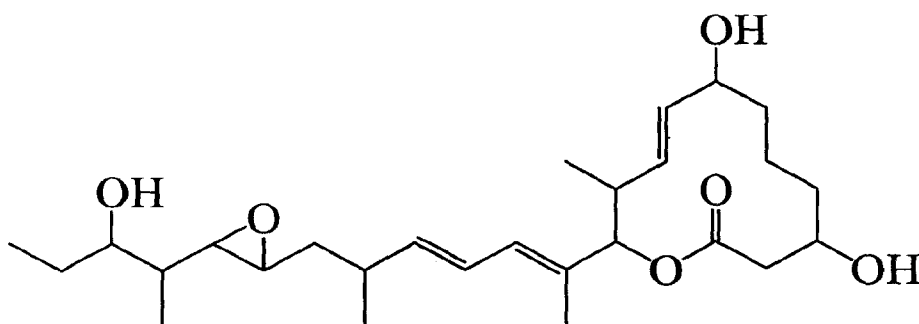
4.溶解性:可溶于二甲基亚砜、吡啶、甲醇、丙酮、在水中难溶

5.呈色反应:对碘、硫酸呈阳性

6.红外吸收光谱 (KBr) cm^{-1} :3300, 2960, 1725, 1715, 1455, 1370, 1255,
1020

7.¹H-NMR 谱 (CD₃OD, 500MHz) : δ ppm (积分, 多重性, 偶合常数 J (Hz)) :

0.89 (3H, d, $j=6.8\text{Hz}$), 0.90 (3H, d, $j=6.8\text{Hz}$), 0.94 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.08 (3H, d, $j=6.8\text{Hz}$), 1.10-1.74 (11H, m), 1.75 (3H, s), 2.32 (1H, dd, $j=6.8, 13.7\text{Hz}$), 2.48 (1H, m), 2.56 (1H, m), 2.63 (1H, dd, $j=4.1, 13.7\text{Hz}$), 2.66 (1H, dd, $j=2.4, 8.3\text{Hz}$), 2.73 (1H, dt, $J=2.4, 6.3\text{Hz}$), 3.51 (1H, m), 3.89 (1H, m), 3.98 (1H, dt, $J=3.9, 9.8\text{Hz}$), 4.95 (1H, d, $j=10.7\text{Hz}$), 5.32 (1H, dd, $j=9.5, 15.1\text{Hz}$), 5.43 (1H, dd, $j=9.3, 15.1\text{Hz}$), 5.66 (1H, dd, $j=8.3, 14.9\text{Hz}$), 6.08 (1H, d, $j=11.0\text{Hz}$), 6.32 (1H, dd, $j=11.0, 14.9\text{Hz}$)



11107AK

[实施例 A44] 11107AL 的物理化学性质

下面显示 11107AL 的物理化学性质。判定 11107AL 是如下所示结构。

1.性状:无色粉末

2.分子量:532, FAB-MS m/z 555 ($M+Na$)⁺, 531 ($M-H$)⁻

3.分子式:C₃₀H₄₄O₈

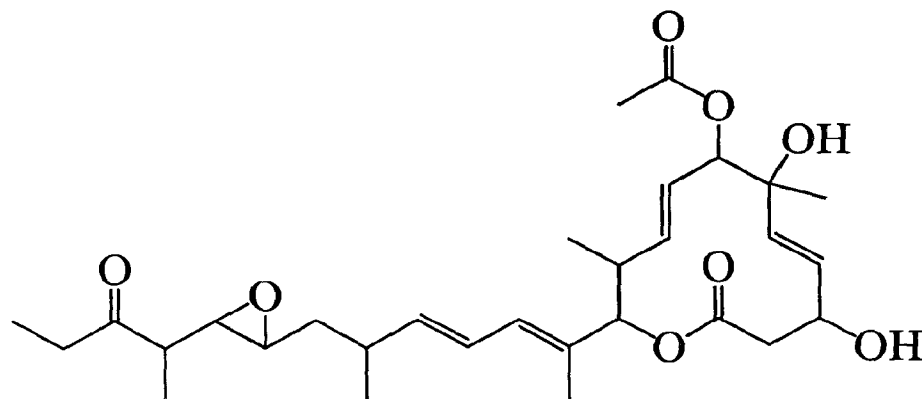
4.溶解性:可溶于二甲基亚砜、吡啶、甲醇、丙酮、在水中难溶

5.呈色反应:对碘、硫酸呈阳性

6.红外吸收光谱:3497, 2973, 1733, 1715, 1457, 1373, 1242, 1173

7.¹H-NMR 谱 (CD₃OD, 400MHz) : δ ppm (积分, 多重性, 偶合常数 J (Hz)) :

0.81 (3H, d, $j=7.2\text{Hz}$), 1.00 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.05 (3H, d, $j=7.0\text{Hz}$), 1.07 (3H, d, $j=7.3\text{Hz}$), 1.25 (3H, s), 1.39-1.43 (1H, m), 1.63-1.68 (1H, m), 1.71 (3H, d, $j=1.1\text{Hz}$), 2.07 (3H, s), 2.28-2.32 (1H, m), 2.42-2.52 (2H, m), 2.53-2.65 (4H, m), 2.72-2.76 (2H, m), 4.50-4.53 (1H, m), 4.95 (1H, d, $j=10.6\text{Hz}$), 4.99 (1H, d, $j=9.5\text{Hz}$), 5.29 (1H, dd, $j=9.9, 15.0\text{Hz}$), 5.52 (1H, dd, $j=9.5, 15.0\text{Hz}$), 5.58 (1H, dd, $j=1.8, 15.4\text{Hz}$), 5.63 (1H, dd, $j=8.4, 15.0\text{Hz}$), 5.67 (1H, dd, $j=2.9, 15.4\text{Hz}$), 6.03 (1H, d, $j=11.0\text{Hz}$), 6.31 (1H, dd, $j=11.0, 15.0\text{Hz}$)



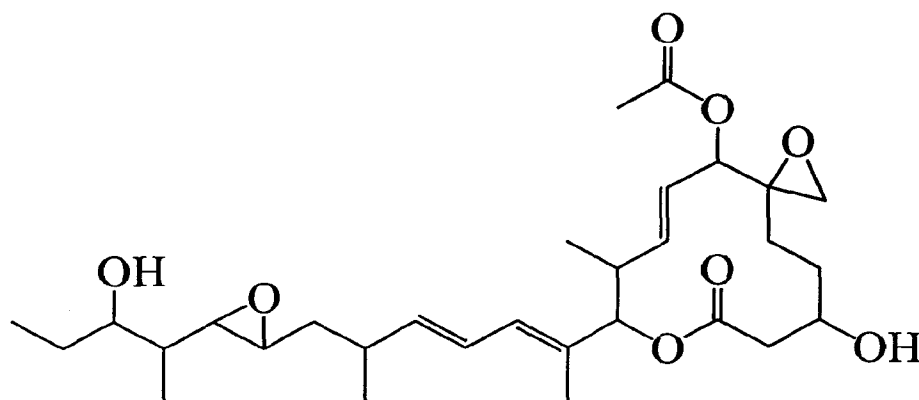
11107AL

[实施例 A45] 11107AM 的物理化学性质

下面显示 11107AM 的物理化学性质. 判定 11107AM 是如下所示结构.

1. 性状: 无色粉末
2. 分子量: 534, FAB-MS m/z 557 ($M+Na$)⁺, 533 ($M-H$)⁻
3. 分子式: $C_{30}H_{46}O_8$
4. 溶解性: 可溶于二甲基亚砜、吡啶、甲醇、丙酮、在水中难溶
5. 呈色反应: 对碘、硫酸呈阳性
6. 红外吸收光谱: 3461, 2965, 1733, 1716, 1457, 1374, 1242, 1174
7. ^1H -NMR 谱 (CD_3OD , 400MHz): δ ppm (积分, 多重性, 偶合常数 J (Hz)) :
0.87 (3H, d, $j=7.0\text{Hz}$), 0.89 (3H, d, $j=7.0\text{Hz}$), 0.94 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$),

1.08 (3H, d, $j=6.6\text{Hz}$), 1.17-1.21 (1H, m), 1.42-1.55 (6H, m), 1.61-1.67 (2H, m), 1.76 (3H, d, $j=1.1\text{Hz}$), 2.00 (3H, s), 2.19 (1H, dd, $j=9.2, 12.8\text{Hz}$), 2.45-2.50 (1H, m), 2.54 (1H, d, $j=4.8\text{Hz}$), 2.56-2.61 (1H, m), 2.65 (1H, dd, $j=2.2, 8.0\text{Hz}$), 2.70 (1H, dd, $j=4.0, 12.8\text{Hz}$), 2.72 (1H, dt, $J=2.2, 5.9\text{Hz}$), 2.82 (1H, d, $j=4.8\text{Hz}$), 3.51 (1H, dt, $J=8.4, 4.4\text{Hz}$), 4.06-4.12 (1H, m), 4.99 (1H, d, $j=10.6\text{Hz}$), 5.36 (1H, d, $j=9.5\text{Hz}$), 5.62-5.69 (3H, m), 6.10 (1H, d, $j=11.0\text{Hz}$), 6.33 (1H, dd, $j=11.0, 15.0\text{Hz}$)



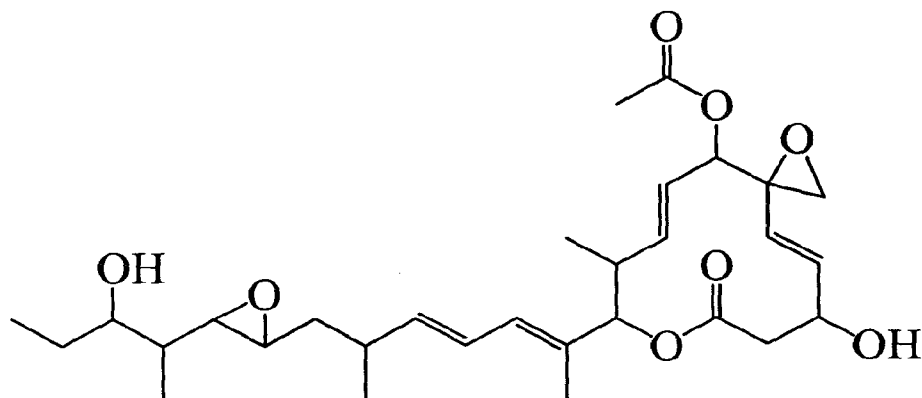
11107AM

[实施例 A46] 11107AN 的物理化学性质

下面显示 11107AN 的物理化学性质。判定 11107AN 是如下所示结构。

- 1.性状:无色粉末
- 2.分子量:532, FAB-MS m/z 531 (M-H)⁻
- 3.分子式: $\text{C}_{30}\text{H}_{44}\text{O}_8$
- 4.溶解性:可溶于二甲基亚砜、吡啶、甲醇、丙酮、在水中难溶
- 5.呈色反应:对碘、硫酸呈阳性
- 6.¹H-NMR 谱 (CD_3OD , 400MHz): δ ppm (积分, 多重性, 耦合常数 J (Hz)) :
0.84 (3H, d, $j=7.0\text{Hz}$), 0.89 (3H, d, $j=7.0\text{Hz}$), 0.93 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$),
1.08 (3H, d, $j=7.0\text{Hz}$), 1.16-1.18 (1H, m), 1.42-1.51 (3H, m), 1.60-1.65

(1H, m), 1.73 (3H, d, $j=0.7\text{Hz}$), 2.02 (3H, s), 2.45-2.53 (3H, m), 2.62 (1H, d, $j=5.5\text{Hz}$), 2.65 (1H, dd, $j=2.2, 8.1\text{Hz}$), 2.71 (1H, dt, $J=2.2, 5.8\text{Hz}$), 2.72 (1H, dd, $j=5.5, 13.2\text{Hz}$), 2.96 (1H, d, $j=5.5\text{Hz}$), 3.51 (1H, dt, $J=8.4, 4.4\text{Hz}$), 4.47 (1H, m), 4.97 (1H, d, $j=10.6\text{Hz}$), 5.39 (1H, dd, $j=8.4, 15.0\text{Hz}$), 5.43 (1H, d, $j=9.9\text{Hz}$), 5.47 (1H, dd, $j=9.1, 15.0\text{Hz}$), 5.64 (1H, dd, $j=8.8, 14.7\text{Hz}$), 5.78 (1H, dd, $j=1.8, 15.4\text{Hz}$), 5.86 (1H, dd, $j=3.2, 15.4\text{Hz}$), 6.06 (1H, d, $j=10.6\text{Hz}$), 6.31 (1H, dd, $j=10.6, 14.7\text{Hz}$)



11107AN

[实施例 A47] 11107AP 的物理化学性质

下面显示 11107AP 的物理化学性质。判定 11107AP 是如下所示结构。

1.性状:无色粉末

2.分子量:576, FAB-MS m/z 575 (M-H)⁻

3.分子式: $\text{C}_{32}\text{H}_{48}\text{O}_9$

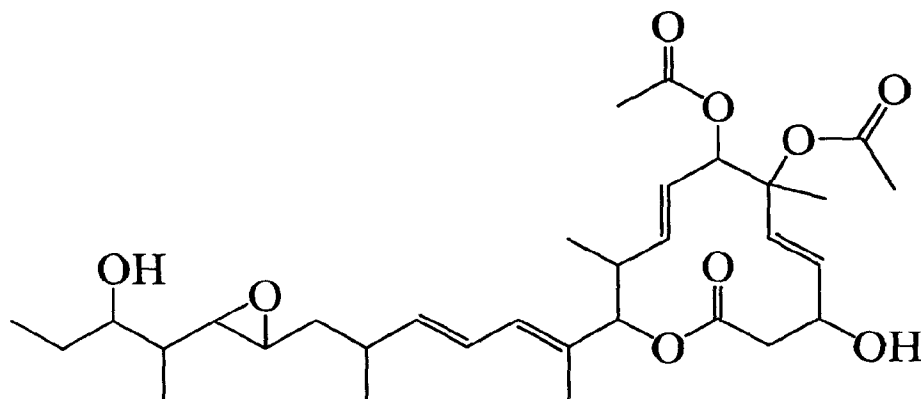
4.溶解性:可溶于二甲基亚砜、吡啶、甲醇、丙酮、在水中难溶

5.呈色反应:对碘、硫酸呈阳性

6.¹H-NMR 谱 (CD_3OD , 400MHz) : δ ppm (积分, 多重性, 耦合常数 J (Hz)) :

0.83 (3H, d, $j=7.0\text{Hz}$), 0.89 (3H, d, $j=7.0\text{Hz}$), 0.93 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.08 (3H, d, $j=7.0\text{Hz}$), 1.16-1.21 (1H, m), 1.42-1.51 (3H, m), 1.60-1.63

(1H, m), 1.61 (3H, s), 1.74 (3H, d, $j=1.1\text{Hz}$), 2.06 (3H, s), 2.10 (3H, s), 2.45-2.52 (2H, m), 2.58 (2H, m), 2.65 (1H, dd, $j=2.2, 8.1\text{Hz}$), 2.72 (1H, dt, $J=2.2, 5.9\text{Hz}$), 3.51 (1H, dt, $J=8.4, 4.4\text{Hz}$), 4.47-4.52 (1H, m), 4.97 (1H, d, $j=10.6\text{Hz}$), 4.98 (1H, d, $j=9.5\text{Hz}$), 5.37 (1H, dd, $j=10.0, 15.4\text{Hz}$), 5.45 (1H, dd, $j=2.6, 15.8\text{Hz}$), 5.57 (1H, dd, $j=9.5, 15.4\text{Hz}$), 5.58 (1H, dd, $j=2.2, 15.8\text{Hz}$), 5.64 (1H, dd, $j=8.4, 15.0\text{Hz}$), 6.04 (1H, d, $j=10.2\text{Hz}$), 6.31 (1H, dd, $j=10.2, 15.0\text{Hz}$)



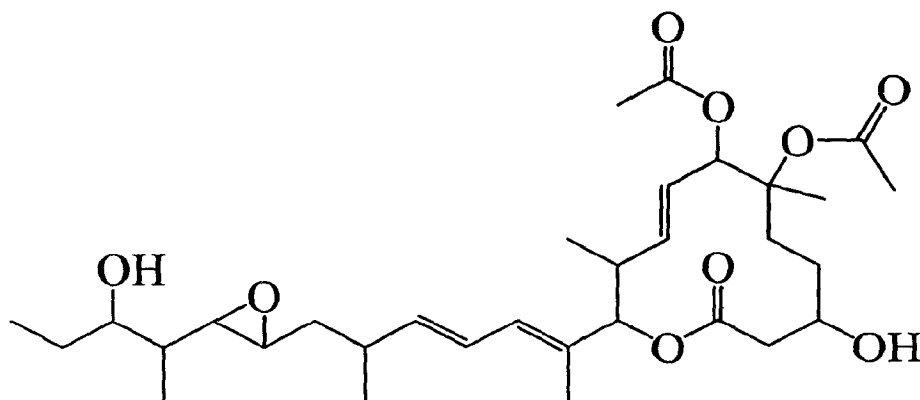
11107AP

[实施例 A48] 11107AQ 的物理化学性质

下面显示 11107AQ 的物理化学性质。判定 11107AQ 是如下所示结构。

1. 性状: 无色粉末
2. 分子量: 578, FAB-MS m/z 577 (M-H)⁻
3. 分子式: $\text{C}_{32}\text{H}_{50}\text{O}_9$
4. 溶解性: 可溶于二甲基亚砜、吡啶、甲醇、丙酮、在水中难溶
5. 呈色反应: 对碘、硫酸呈阳性
6. 红外吸收光谱: 3461, 2968, 1733, 1716, 1457, 1373, 1230, 1175
7. ^1H -NMR 谱 (CD_3OD , 400MHz): δ ppm (积分, 多重性, 偶合常数 J (Hz)) :
0.89 (3H, d, $j=6.6\text{Hz}$), 0.90 (3H, d, $j=7.0\text{Hz}$), 0.94 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$),

1.08 (3H, d, $j=7.0\text{Hz}$), 1.17-1.22 (1H, m), 1.42-1.52 (5H, m), 1.55 (3H, s), 1.56-1.66 (3H, m), 1.75 (3H, d, $j=1.1\text{Hz}$), 2.04 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.45-2.50 (1H, m), 2.49 (2H, d, $j=3.7\text{Hz}$), 2.57-2.64 (1H, m), 2.65 (1H, dd, $j=2.2, 8.0\text{Hz}$), 2.72 (1H, dt, $J=2.2, 5.9\text{Hz}$), 3.51 (1H, dt, $J=8.4, 4.6\text{Hz}$), 3.78-3.81 (1H, m), 5.05 (1H, d, $j=10.6\text{Hz}$), 5.13 (1H, d, $j=9.5\text{Hz}$), 5.62 (1H, dd, $j=9.5, 15.0\text{Hz}$), 5.68 (1H, dd, $j=6.9, 15.0\text{Hz}$), 5.74 (1H, dd, $j=9.5, 15.0\text{Hz}$), 6.10 (1H, d, $j=11.0\text{Hz}$), 6.32 (1H, dd, $j=11.0, 15.0\text{Hz}$)



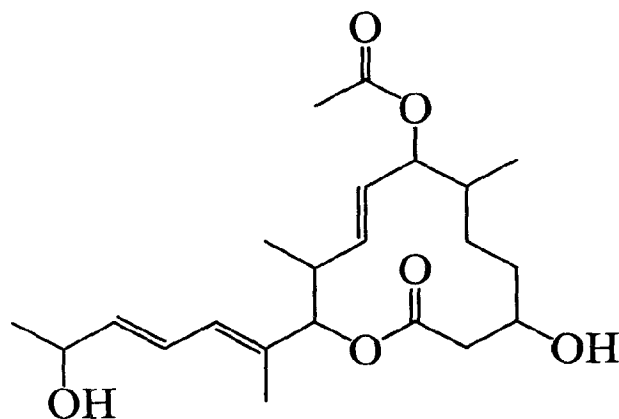
11107AQ

[实施例 A49] 11107AR 的物理化学性质

下面显示 11107AR 的物理化学性质。判定 11107AR 是如下所示结构。

1. 性状: 无色粉末
2. 分子量: 394, ESI-MS m/z 811 ($2M+Na$)⁺
3. 分子式: $C_{22}H_{34}O_6$
4. 溶解性: 可溶于二甲基亚砜、吡啶、甲醇、丙酮、在水中难溶
5. 呈色反应: 对碘、硫酸呈阳性
6. $^1\text{H-NMR}$ 谱 (CD_3OD , 400MHz) : δ ppm (积分, 多重性, 耦合常数 J (Hz)) :
0.87 (3H, d, $j=7.0\text{Hz}$), 0.97 (3H, d, $j=7.0\text{Hz}$), 1.24 (3H, d, $j=6.6\text{Hz}$), 1.29-1.36 (2H, m), 1.59-1.61 (2H, m), 1.75 (3H, d, $j=1.1\text{Hz}$), 1.89-1.93

(1H, m), 2.00 (3H, s), 2.43 (1H, dd, $j=5.5, 14.2\text{Hz}$), 2.51-2.58 (2H, m), 3.75-3.81 (1H, m), 4.27-4.33 (1H, m), 4.91 (1H, dd, $j=8.8, 10.3\text{Hz}$), 5.01 (1H, d, $j=10.6\text{Hz}$), 5.42 (1H, dd, $j=8.8, 15.0\text{Hz}$), 5.50 (1H, dd, $j=9.2, 15.0\text{Hz}$), 5.77 (1H, dd, $j=6.2, 15.0\text{Hz}$), 6.11 (1H, d, $j=11.0\text{Hz}$), 6.45 (1H, ddd, $j=1.1, 11.0, 15.0\text{Hz}$)



11107AR

[实施例 A50] 11107AO、AS、AT、AU、BC 的纯化

将粗活性馏分 B (970mg) 溶解于四氢呋喃-50%水性乙腈 (1:2; v/v) 的混合液 20ml, 进行 ODS 柱色谱 (ODS-AM 120-S50 ワイエムシー社制、750g) 分离。将该柱子用乙腈和水 (45:55; v/v) 的混合液 (5 升) 洗脱, 收集从 825ml 到 1650ml 洗脱得到的含有 11107AS、11107AT、11107AU、11107BC 的粗活性馏分 B4 和从 2400ml 到 2565ml 洗脱得到的含有 11107AO 的粗活性馏分 B5, 分别在减压下浓缩干燥, 得到 54mg 粗活性馏分 B4, 25mg 粗活性馏分 B5。

将所得活性馏分 B4 (34.7mg) 在下述分离条件 (D1) 进行制备性高效液相色谱 (HPLC) 分离, 分别收集含有 11107AT 的馏分、含有 11107AS 的馏分、含有 11107AU 和 11107BC 的馏分, 除去溶剂。将含有 11107AT 的馏分进一步在下述分离条件 (D2) 进行制备性高效液相色谱 (HPLC) 分离, 得到溶液后, 除去溶剂, 得到 11107AT (2.8mg)。将含有 11107AS 的馏分同样在下述分离条件 (D2) 进行制备性高效液相色谱 (HPLC) 分

离, 得到 11107AS (1.8mg)。对于含有 11107AU 和 11107BC 的馏分, 在下述分离条件 (D3) 进行制备性高效液相色谱 (HPLC) 分离, 得到 11107AU 溶液和 11107BC 溶液后, 分别除去溶剂, 得到 11107AU (1.1mg) 和 11107BC (0.5mg)。另外, 所得粗活性馏分 B5 (24mg) 在下述分离条件 (D4) 进行制备性高效液相色谱 (HPLC) 分离, 得到 11107AO 溶液后, 除去溶剂, 得到 11107AO (0.9mg)。

HPLC 分离条件 (D1)

柱子: YMC J'sphere ODS-M80 JM-343, ϕ 20mm \times 250mm (ワイエムシー社制)

温度: 40℃

流速: 5ml/分

检测: 200nm

洗脱液: 乙腈/水 (3:7, v/v) 等度洗脱

HPLC 分离条件 (D2)

柱子: CAPCELL PAK C18 SG120, ϕ 20mm \times 250mm (资生堂社制)

温度: 40℃

流速: 5ml/分

检测: 240nm

洗脱液: 甲醇/水 (5:5, v/v) 等度洗脱

HPLC 分离条件 (D3)

柱子: CAPCELL PAK C18 SG120, ϕ 20mm \times 250mm (资生堂社制)

温度: 40℃

流速: 5ml/分

检测: 200nm

洗脱液: 甲醇/水 (5:5, v/v) 等度洗脱

HPLC 分离条件 (D4)

柱子:CAPCELL PAK C18 SG120, ϕ 20mm \times 250mm (资生堂社制)

温度:40℃

流速:5ml/分

检测:240nm

洗脱液:甲醇/水 (6:4, v/v) 等度洗脱

下面显示在下述的 HPLC 分析条件进行分析时的上述化合物的保留时间。

HPLC 分析条件 (d1)

柱子:YMC J'sphere ODS-M80 JM-307, ϕ 4.6mm \times 75mm (ワイエムシー社制)

温度:40℃

流速:1ml/分

检测:240nm

洗脱液:乙腈/水 (3:7, v/v) 等度洗脱

保留时间:

11107AT:6.9 分

HPLC 分析条件 (d2)

柱子:CAPCELL PAK C18 SG120, ϕ 4.6mm \times 250mm (资生堂社制)

温度:40℃

流速:1ml/分

检测:240nm

洗脱液:甲醇/水 (5:5, v/v) 等度洗脱

保留时间:

11107AS:19.4 分

11107AU:34.3 分

HPLC 分析条件 (d3)

柱子:CAPCELL PAK C18 SG120, ϕ 4.6mm \times 250mm (资生堂社制)

温度:40℃

流速:1ml/分

检测:200nm

洗脱液:甲醇/水 (5:5, v/v) 等度洗脱

保留时间:

11107BC:31.0 分

HPLC 分析条件 (d4)

柱子:CAPCELL PAK C18 SG120, ϕ 4.6mm \times 250mm (资生堂社制)

温度:40℃

流速:1ml/分

检测:240nm

洗脱液:乙腈/水 (4:6, v/v) 等度洗脱

保留时间:

11107AO:11.6 分

[实施例 A51] 11107AO 的物理化学性质

下面显示 11107AO 的物理化学性质。判定 11107AO 是如下所示结构。

1.性状:无色粉末

2.分子量:492, FAB-MS m/z 515 ($M+Na$)⁺

3.分子式: $C_{28}H_{44}O_7$

4.溶解性:可溶于二甲基亚砷、吡啶、甲醇、丙酮、在水中难溶

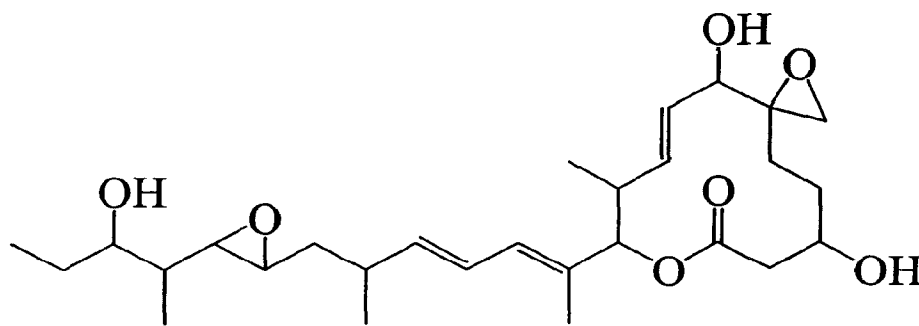
5.呈色反应:对碘、硫酸呈阳性

6.红外吸收光谱 (KBr) cm^{-1} :3407, 2965, 1731, 1716, 1456, 1384, 1249, 1178

7.¹H-NMR 谱 (CD_3OD , 500MHz) : δ ppm (积分, 多重性, 偶合常数 J (Hz)) :

0.907 (3H, d, $j=6.8Hz$), 0.912 (3H, d, $j=6.8Hz$), 0.94 (3H, t, $J=7.6Hz$),
1.09 (3H, d, $j=6.8Hz$), 1.21 (1H, m), 1.44-1.55 (5H, m), 1.61-1.72

(2H, m), 1.76 (3H, d, $j=1.0\text{Hz}$), 1.86 (1H, m), 2.31 (1H, dd, $j=7.3, 13.7\text{Hz}$), 2.48 (1H, m), 2.53 (1H, d, $j=5.9\text{Hz}$), 2.60 (1H, ddq, $J=9.3, 10.7, 6.8\text{Hz}$), 2.64 (1H, dd, $j=3.4, 13.7\text{Hz}$), 2.66 (1H, dd, $j=2.4, 8.3\text{Hz}$), 2.73 (1H, dt, $J=2.4, 5.9\text{Hz}$), 3.02 (1H, d, $j=5.9\text{Hz}$), 3.52 (1H, dt, $J=8.8, 4.9\text{Hz}$), 3.97 (1H, m), 4.20 (1H, d, $j=9.3\text{Hz}$), 5.00 (1H, d, $j=10.7\text{Hz}$), 5.49 (1H, dd, $j=9.3, 15.1\text{Hz}$), 5.62 (1H, dd, $j=9.3, 15.1\text{Hz}$), 5.67 (1H, dd, $j=8.3, 15.1\text{Hz}$), 6.10 (1H, d, $j=10.7\text{Hz}$), 6.33 (1H, dd, $j=10.7, 15.1\text{Hz}$)



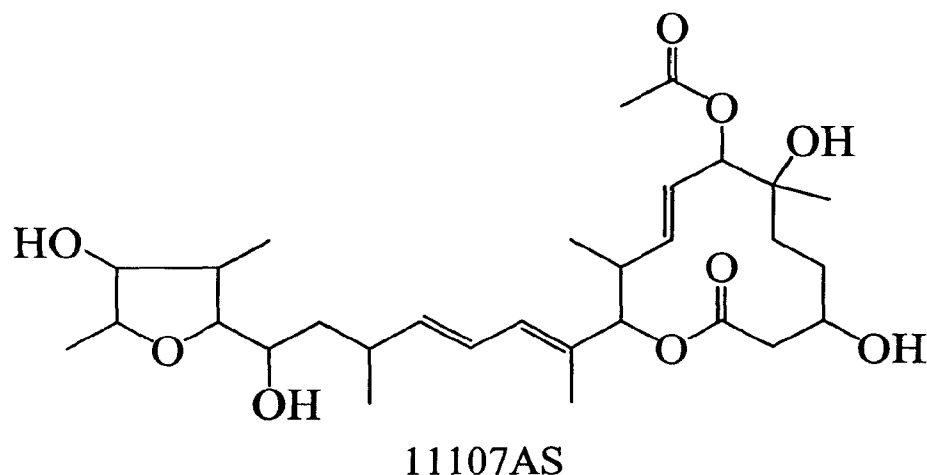
11107AO

[实施例 A52] 11107AS 的物理化学性质

下面显示 11107AS 的物理化学性质。11107AS 是如下所示结构。

- 1.性状:无色粉末
- 2.分子量:552, FAB-MS m/z 553 ($M+H$)⁺, 575 ($M+Na$)⁺
- 3.分子式: $C_{30}H_{48}O_9$
- 4.溶解性:可溶于二甲基亚砜、吡啶、甲醇、丙酮、在水中难溶
- 5.呈色反应:对碘、硫酸呈阳性
- 6.红外吸收光谱 (KBr) cm^{-1} :3403, 2968, 1732, 1715, 1457, 1373, 1256, 1177
- 7.¹H-NMR 谱 (CD_3OD , 500MHz) : δ ppm (积分, 多重性, 偶合常数 J (Hz)) :
0.88 (3H, d, $j=6.8\text{Hz}$), 1.00 (3H, d, $j=7.3\text{Hz}$), 1.05 (3H, d, $j=6.8\text{Hz}$),

1.19 (3H, s), 1.25 (3H, d, $j=6.4\text{Hz}$), 1.34-1.44 (3H, m), 1.54-1.68 (2H, m), 1.72 (1H, m), 1.75 (3H, d, $j=1.0\text{Hz}$), 2.06 (3H, s), 2.14 (1H, ddq, $J=2.9, 5.4, 7.3\text{Hz}$), 2.53 (2H, m), 2.56 (2H, m), 3.42 (1H, dd, $j=2.9, 4.4\text{Hz}$), 3.53 (1H, m), 3.65 (1H, dq, $J=4.4, 6.4\text{Hz}$), 3.72 (1H, dd, $j=5.4, 8.3\text{Hz}$), 3.78 (1H, m), 5.05 (1H, d, $j=9.8\text{Hz}$), 5.06 (1H, d, $j=10.7\text{Hz}$), 5.57 (1H, dd, $j=9.8, 15.1\text{Hz}$), 5.61 (1H, dd, $j=8.3, 15.1\text{Hz}$), 5.70 (1H, dd, $j=9.8, 15.1\text{Hz}$), 6.10 (1H, d, $j=10.7\text{Hz}$), 6.33 (1H, dd, $j=10.7, 15.1\text{Hz}$)



[实施例 A53] 11107AT 的物理化学性质

下面显示 11107AT 的物理化学性质。11107AT 是如下所示结构。另外，本化合物是 11107AS 的呋喃环 5 位甲基的立体异构体。

1.性状:无色粉末

2.分子量:552, FAB-MS m/z 553 ($M+H$)⁺, 575 ($M+Na$)⁺

3.分子式: $C_{30}H_{48}O_9$

4.溶解性:可溶于二甲基亚砜、吡啶、甲醇、丙酮、在水中难溶

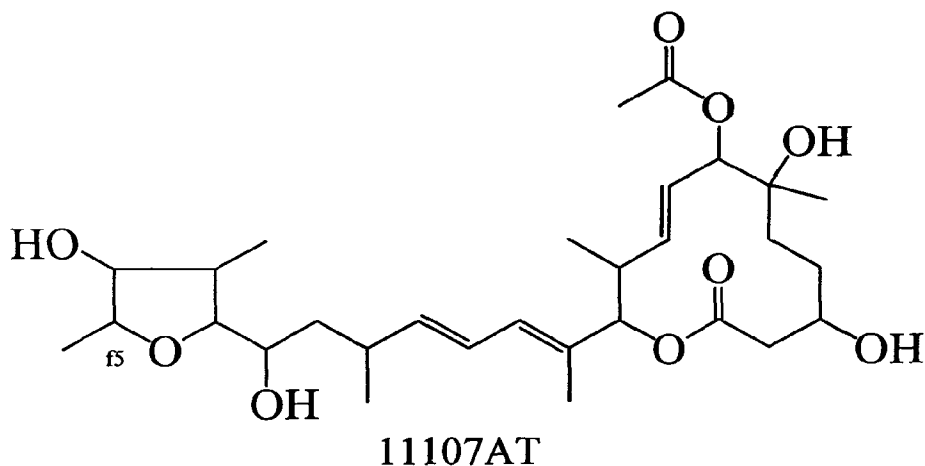
5.呈色反应:对碘、硫酸呈阳性

6.红外吸收光谱 (KBr) cm^{-1} :3353, 2967, 1732, 1715, 1456, 1373, 1256, 1177

7. ^1H -NMR 谱 (CD_3OD , 500MHz) : δ ppm (积分, 多重性, 偶合常数

J (Hz)) :

0.87 (3H, d, $j=6.4\text{Hz}$), 0.96 (3H, d, $j=7.3\text{Hz}$), 1.05 (3H, d, $j=6.8\text{Hz}$), 1.16 (3H, d, $j=6.4\text{Hz}$), 1.19 (3H, s), 1.34-1.44 (3H, m), 1.54-1.67 (2H, m), 1.73 (1H, m), 1.74 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.29 (1H, m), 2.52 (2H, m), 2.56 (2H, m), 3.49 (1H, m), 3.75-3.81 (2H, m), 3.86 (1H, dd, $j=4.9, 9.3\text{Hz}$), 4.15 (1H, dq, $J=3.9, 6.3\text{Hz}$), 5.047 (1H, d, $j=9.8\text{Hz}$), 5.052 (1H, d, $j=10.7\text{Hz}$), 5.57 (1H, dd, $j=9.8, 15.1\text{Hz}$), 5.61 (1H, dd, $j=8.3, 15.1\text{Hz}$), 5.70 (1H, dd, $j=9.8, 15.1\text{Hz}$), 6.10 (1H, d, $j=10.7\text{Hz}$), 6.33 (1H, dd, $j=10.7, 15.1\text{Hz}$)



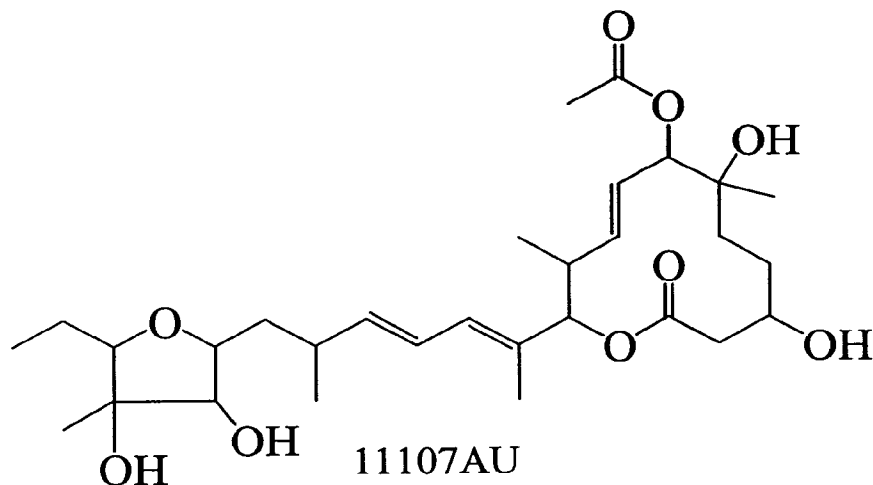
[实施例 A54] 11107AU 的物理化学性质

下面显示 11107AU 的物理化学性质。判定 11107AU 是如下所示结构。

- 1.性状:无色粉末
- 2.分子量:552, FAB-MS m/z 553 ($M+H$)⁺, 575 ($M+Na$)⁺
- 3.分子式: $C_{30}H_{48}O_9$
- 4.溶解性:可溶于二甲基亚砜、吡啶、甲醇、丙酮、在水中难溶
- 5.呈色反应:对碘、硫酸呈阳性
- 6.红外吸收光谱 (KBr) cm^{-1} :3402, 2968, 1733, 1717, 1457, 1373, 1256, 1178
7. 1H -NMR 谱 (CD_3OD , 500MHz) : δ ppm (积分, 多重性, 偶合常数

J (Hz)) :

0.88 (3H, d, $j=6.8\text{Hz}$), 0.97 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.06 (3H, d, $j=6.8\text{Hz}$),
1.12 (3H, s), 1.19 (3H, s), 1.28-1.42 (2H, m), 1.42-1.56 (2H, m),
1.56-1.65 (3H, m), 1.70 (1H, m), 1.74 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.47
(1H, m), 2.53 (2H, m), 2.57 (1H, tq, 9.8, 6.8Hz), 3.57 (1H, dd,
 $j=3.9, 9.8\text{Hz}$), 3.62 (1H, ddd, $j=4.4, 6.8, 8.6\text{Hz}$), 3.70 (1H, d, $j=6.8\text{Hz}$),
3.78 (1H, m), 5.05 (2H, d, $j=9.8\text{Hz}$), 5.57 (1H, dd, $j=9.8, 15.1\text{Hz}$),
5.70 (1H, dd, $j=9.8, 15.1\text{Hz}$), 5.73 (1H, dd, $j=7.8, 15.1\text{Hz}$), 6.08 (1H,
d, $j=10.7\text{Hz}$), 6.28 (1H, dd, $j=10.7, 15.1\text{Hz}$)



[实施例 A55] 11107BC 的物理化学性质

下面显示 11107BC 的物理化学性质。判定 11107BC 是如下所示结构。

1.性状:无色粉末

2.分子量:496, FAB-MS m/z 519 ($M+Na$)⁺, 495 ($M-H$)⁻

3.分子式: $C_{27}H_{44}O_8$

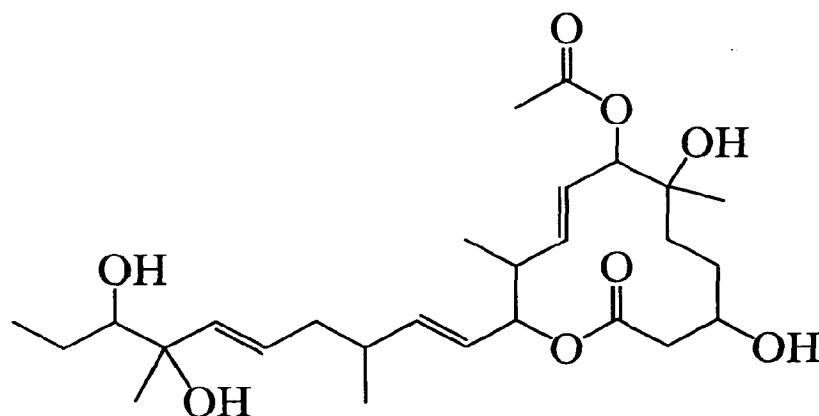
4.溶解性:可溶于二甲基亚砜、吡啶、甲醇、丙酮、在水中难溶

5.呈色反应:对碘、硫酸呈阳性

6.红外吸收光谱 (KBr) cm^{-1} :3361, 2965, 1723, 1458, 1383, 1249, 1174

7.¹H-NMR 谱 (CD_3OD , 500MHz) : δ ppm (积分, 多重性, 偶合常数
J (Hz)) :

0.97 (3H, d, $j=6.8\text{Hz}$), 0.98 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.01 (3H, d, $j=6.8\text{Hz}$), 1.18 (3H, s), 1.20 (3H, s), 1.24-1.44 (3H, m), 1.52-1.66 (3H, m), 2.06 (3H, s), 2.08 (2H, m), 2.26 (1H, m), 2.34 (1H, m), 2.53 (2H, m), 3.18 (1H, dd, $j=2.2, 10.8\text{Hz}$), 3.78 (1H, m), 5.04 (1H, d, $j=9.8\text{Hz}$), 5.05 (1H, m), 5.37 (1H, dd, $j=8.3, 15.1\text{Hz}$), 5.54-5.68 (3H, m), 5.66 (1H, dd, $j=9.8, 15.1\text{Hz}$), 5.74 (1H, dd, $j=7.3, 15.1\text{Hz}$)



11107BC

〔实施例 A56〕 11107AV、AW、AX、AY、AZ、BA、BB、BD、BE、BF、BG 的纯化

将粗活性馏分 B (1.47g) 溶解于四氢呋喃-50%水性乙腈 (1:2; v/v) 的混合液 20ml 中、进行 ODS 柱色谱 (ODS-AM 120-S50 ワイエムシ一社制、750g) 分离。将该柱子用乙腈和水 (45:55; v/v) 的混合液 (5 升) 洗脱, 收集从 1140ml 到 1650ml 洗脱得到的含有 11107AV、11107AW、11107AX、11107AY、11107AZ、11107BA、11107BB、11107BD、11107BE、11107BF、11107BG 的粗活性馏分 B6, 在减压下浓缩干燥, 得到 87mg 粗活性馏分 B6。

将所得粗活性馏分 B6 (81.7mg) 在下述分离条件 (E1) 进行制备性高效液相色谱 (HPLC) 分离, 分别收集含有 11107BB 的馏分、含有 11107BA 的馏分、含有 11107AW、11107AX、11107AY、11107BG、11107BE 的馏分、含有 11107AV 的馏分、含有 11107BD、11107BF 的馏分、含有 11107AZ

的馏分,除去溶剂。将含有 11107BB 的馏分进一步按照下述分离条件(E2)、(E3)的顺序反复进行制备性高效液相色谱(HPLC)分离,得到 11107BB (0.1mg)。对于含有 11107BA 的馏分,进一步在下述分离条件(E3)进行制备性高效液相色谱(HPLC)分离,得到 11107BA (0.3mg)。将含有 11107AW、11107AX、11107AY、11107BG、11107BE 的馏分在下述分离条件(E4)进行制备性高效液相色谱(HPLC)分离,分别收集 11107AW 溶液、含有 11107AX 的馏分、含有 11107AY 的馏分、含有 11107BG 的馏分、含有 11107BE 的馏分。对于 11107AW 溶液,通过除去溶剂,得到 11107AW (0.6mg)。将含有 11107AY 的馏分除去溶剂后,进一步在下述分离条件(E2)进行制备性高效液相色谱(HPLC)分离,得到 11107AY (0.2mg)。对于含有 11107AX 的馏分,除去溶剂后,进一步在下述分离条件(E2)进行制备性高效液相色谱(HPLC)分离,得到 11107AX (0.5mg)。对于含有 11107BG 的馏分,除去溶剂后,在下述分离条件(E2)进行制备性高效液相色谱(HPLC)分离,得到 11107BG (0.2mg)。将含有 11107BE 的馏分,在除去溶剂后,进一步按照下述分离条件(E5)、(E4)、(E6)的顺序反复进行制备性高效液相色谱(HPLC)分离,得到 11107BE (0.2mg)。含有 11107AV 的馏分,在下述分离条件(E7)进行制备性高效液相色谱(HPLC)分离,得到 11107AV (0.5mg)。另外,含有 11107BD、11107BF 的馏分,进一步在下述分离条件(E8)进行制备性高效液相色谱(HPLC)分离,得到含有 11107BD 的馏分和含有 11107BF 的馏分。将含有 11107BD 的馏分进一步在下述分离条件(E7)进行制备性高效液相色谱(HPLC)分离,得到 11107BD (0.1mg)。对于含有 11107BF 的馏分,通过进一步在下述分离条件(E7)进行制备性高效液相色谱(HPLC)分离,得到 11107BF (0.1mg)。含有 11107AZ 的馏分,在下述分离条件(E8)进行制备性高效液相色谱(HPLC)分离,得到 11107AZ 溶液后,通过除去溶剂,得到 11107AZ (0.1mg)。

HPLC 分离条件 (E1)

柱子:YMC J'sphere ODS-M80 JM-343, ϕ 20mm \times 250mm (ワイエムシー社制)

温度:40℃

流速:5ml/分

检测:200nm

洗脱液:乙腈/水 (3:7, v/v) 等度洗脱

HPLC 分离条件 (E2)

柱子:CAPCELL PAK C18 SG120, ϕ 20mm \times 250mm (资生堂社制)

温度:40℃

流速:5ml/分

检测:240nm

洗脱液:乙腈/水 (4:6, v/v) 等度洗脱

HPLC 分离条件 (E3)

柱子:CAPCELL PAK C18 SG120, ϕ 20mm \times 250mm (资生堂社制)

温度:40℃

流速:5ml/分

检测:240nm

洗脱液:甲醇/水 (5:5, v/v) 等度洗脱

HPLC 分离条件 (E4)

柱子:YMC-Pack Ph SH-443-5, ϕ 20mm \times 250mm (ワイエムシー社制)

温度:40℃

流速:5ml/分

检测:200nm

洗脱液:甲醇/水 (5:5, v/v) 等度洗脱

HPLC 分离条件 (E5)

柱子:CAPCELL PAK C18 SG120, ϕ 20mm \times 250mm (资生堂社制)

温度:40℃

流速:5ml/分

检测:200nm

洗脱液:乙腈/水 (4:6, v/v) 等度洗脱

HPLC 分离条件 (E6)

柱子:CAPCELL PAK C18 SG120, ϕ 20mm \times 250mm (资生堂社制)

温度:40℃

流速:5ml/分

检测:200nm

洗脱液:甲醇/水 (5:5, v/v) 等度洗脱

HPLC 分离条件 (E7)

柱子:YMC-Pack Ph SH-443-5, ϕ 20mm \times 250mm (ワイエムシー社制)

温度:40℃

流速:5ml/分

检测:240nm

洗脱液:甲醇/水 (5:5, v/v) 等度洗脱

HPLC 分离条件 (E8)

柱子:CAPCELL PAK C18 SG120, ϕ 20mm \times 250mm (资生堂社制)

温度:40℃

流速:5ml/分

检测:240nm

洗脱液:甲醇/水 (6:4, v/v) 等度洗脱

下面显示在下述的 HPLC 分析条件进行分析时的上述化合物的保留时间。

HPLC 分析条件 (e1)

柱子:CAPCELL PAK C18 SG120, ϕ 4.6mm \times 250mm (资生堂社制)

温度:40℃

流速:1ml/分

检测:240nm

洗脱液:乙腈/水 (4:6, v/v) 等度洗脱

保留时间:

11107AV:7.9 分

11107AW:6.8 分

11107AX:7.2 分

11107AZ:9.8 分

11107BB:6.1 分

11107BG:7.1 分

HPLC 分析条件 (e2)

柱子:CAPCELL PAK C18 SG120, ϕ 4.6mm \times 250mm (资生堂社制)

温度:40℃

流速:1ml/分

检测:240nm

洗脱液:甲醇/水 (5:5, v/v) 等度洗脱

保留时间:

11107BA:22.0 分

HPLC 分析条件 (e3)

柱子:CAPCELL PAK C18 SG120, ϕ 4.6mm \times 250mm (资生堂社制)

温度:40℃

流速:1ml/分

检测:200nm

洗脱液:甲醇/水 (5:5, v/v) 等度洗脱

保留时间:

11107BE:23.0 分

HPLC 分析条件 (e4)

柱子:CAPCELL PAK C18 SG120, ϕ 4.6mm \times 250mm (资生堂社制)

温度:40℃

流速:1ml/分

检测:240nm

洗脱液:甲醇/水 (6:4, v/v) 等度洗脱

保留时间:

11107BD:10.4 分

11107BF:9.1 分

HPLC 分析条件 (e5)

柱子:YMC Pack Ph A-402, ϕ 4.6mm \times 150mm (ワイエムシー社制)

温度:40℃

流速:1ml/分

检测:240nm

洗脱液:甲醇/水 (5:5, v/v) 等度洗脱

保留时间:

11107AY:9.4 分

[实施例 A57] 11107AV 的物理化学性质

下面显示 11107AV 的物理化学性质。判定 11107AV 是如下所示结构。

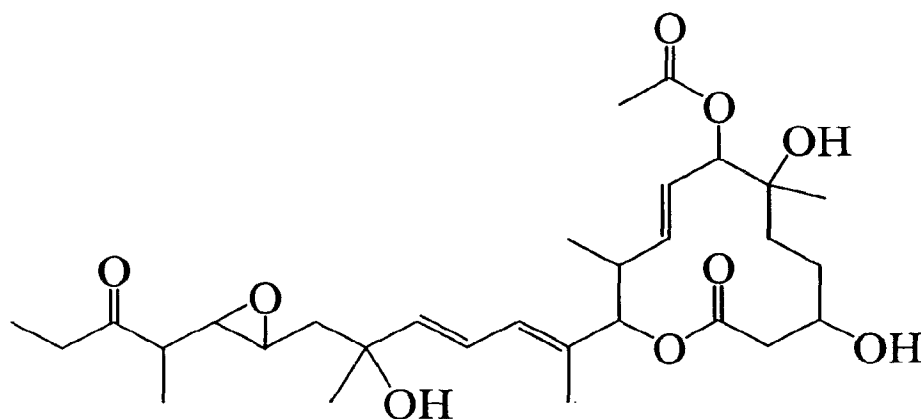
- 1.性状:无色粉末
- 2.分子量:550, FAB-MS m/z 573 ($M+Na$)⁺
- 3.分子式: $C_{30}H_{46}O_9$
- 4.溶解性:可溶于二甲基亚砜、吡啶、甲醇、丙酮、在水中难溶

5.呈色反应:对碘、硫酸呈阳性

6.红外吸收光谱 (KBr) cm^{-1} : 3421, 2972, 1733, 1716, 1457, 1373, 1254, 1175

7. ^1H -NMR 谱 (CD_3OD , 600MHz) : δ ppm (积分, 多重性, 偶合常数 J (Hz)) :

0.92 (3H, d, $j=6.7\text{Hz}$), 1.05 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.17 (3H, d, $j=7.2\text{Hz}$), 1.23 (3H, s), 1.35-1.45 (5H, m), 1.55-1.72 (2H, m), 1.68 (1H, dd, $j=6.5, 14.2\text{Hz}$), 1.82 (3H, d, $j=1.1\text{Hz}$), 1.93 (1H, dd, $j=5.2, 14.2\text{Hz}$), 2.10 (3H, s), 2.37 (1H, dq, $J=8.3, 7.2\text{Hz}$), 2.56 (2H, m), 2.58-2.64 (3H, m), 2.80 (1H, dd, $j=2.2, 8.3\text{Hz}$), 2.96 (1H, dt, $J=2.2, 5.2\text{Hz}$), 3.83 (1H, m), 5.09 (1H, d, $j=9.7\text{Hz}$), 5.10 (1H, d, $j=10.8\text{Hz}$), 5.61 (1H, dd, $j=9.9, 15.3\text{Hz}$), 5.75 (1H, dd, $j=9.7, 15.3\text{Hz}$), 5.91 (1H, d, $j=15.3\text{Hz}$), 6.18 (1H, d, $j=11.0\text{Hz}$), 6.57 (1H, dd, $j=11.0, 15.3\text{Hz}$)



11107AV

[实施例 A58] 11107AW 的物理化学性质

下面显示 11107AW 的物理化学性质. 判定 11107AW 是如下所示结构.

1.性状:无色粉末

2.分子量:552, FAB-MS m/z 575 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺

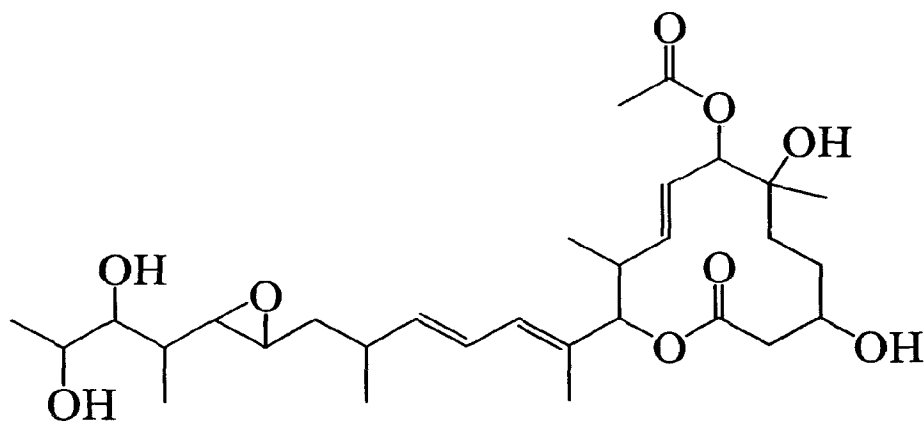
3.分子式: $\text{C}_{30}\text{H}_{48}\text{O}_9$

4.溶解性:可溶于二甲基亚砷、吡啶、甲醇、丙酮、在水中难溶

5.呈色反应:对碘、硫酸呈阳性

6. ^1H -NMR 谱 (CD_3OD , 500MHz) : δ ppm (积分, 多重性, 偶合常数 J (Hz)) :

0.92 (3H, d, $j=6.8\text{Hz}$), 0.97 (3H, d, $j=7.1\text{Hz}$), 1.13 (3H, d, $j=6.8\text{Hz}$), 1.23 (3H, s), 1.24 (3H, d, $j=6.1\text{Hz}$), 1.38-1.46 (2H, m), 1.46-1.72 (5H, m), 1.79 (3H, d, $j=0.7\text{Hz}$), 2.10 (3H, s), 2.52 (1H, m), 2.57 (2H, m), 2.61 (1H, m), 2.71 (1H, dd, $j=2.2, 8.5\text{Hz}$), 2.78 (1H, dt, $J=2.2, 5.9\text{Hz}$), 3.46 (1H, dd, $j=4.2, 7.1\text{Hz}$), 3.72 (1H, dq, $J=7.1, 6.1\text{Hz}$), 3.82 (1H, m), 5.09 (2H, d, $j=10.0\text{Hz}$), 5.60 (1H, dd, $j=9.8, 15.2\text{Hz}$), 5.70 (1H, dd, $j=8.3, 14.9\text{Hz}$), 5.74 (1H, dd, $j=9.8, 15.2\text{Hz}$), 6.13 (1H, d, $j=10.6\text{Hz}$), 6.36 (1H, dd, $j=10.7, 14.9\text{Hz}$)



11107AW

[实施例 A59] 11107AX 的物理化学性质

下面显示 11107AX 的物理化学性质。判定 11107AX 是如下所示结构。

1.性状:无色粉末

2.分子量:550, FAB-MS m/z 551 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 573 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$

3.分子式: $\text{C}_{30}\text{H}_{46}\text{O}_9$

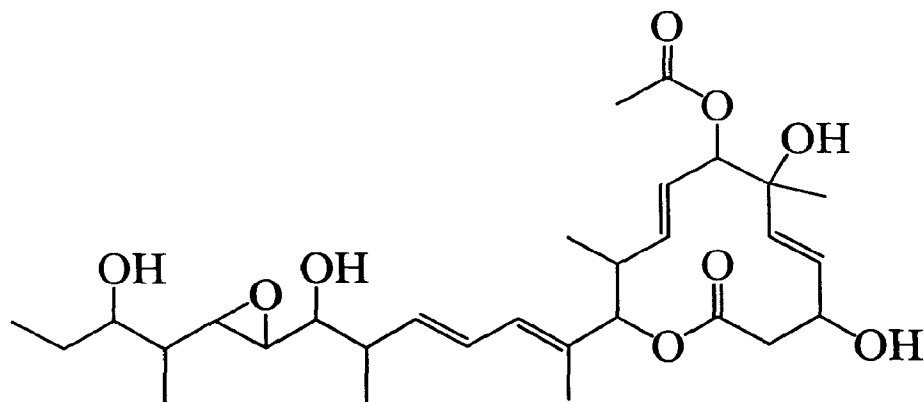
4.溶解性:可溶于二甲基亚砷、吡啶、甲醇、丙酮、在水中难溶

5.呈色反应:对碘、硫酸呈阳性

6. ^1H -NMR 谱 (CD_3OD , 600MHz) : δ ppm (积分, 多重性, 偶合常数

J (Hz)) :

0.85 (3H, d, j=6.8Hz), 0.93 (3H, d, j=7.0Hz), 0.98 (3H, t, J=7.4Hz), 1.17 (3H, d, j=6.7Hz), 1.25 (1H, m), 1.30 (3H, s), 1.47-1.60 (2H, m), 1.77 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.45-2.52 (2H, m), 2.57 (1H, dd, j=2.5, 13.1Hz), 2.67 (1H, dd, j=5.8, 13.1Hz), 2.77 (1H, dd, j=2.2, 6.7Hz), 2.86 (1H, dd, j=2.2, 8.3Hz), 3.12 (1H, t, J=7.3Hz), 3.56 (1H, dt, J=8.4, 4.3Hz), 4.56 (1H, m), 5.00 (1H, d, j=10.7Hz), 5.03 (1H, d, j=9.4Hz), 5.34 (1H, dd, j=9.7, 15.1Hz), 5.56 (1H, dd, j=9.4, 15.1Hz), 5.63 (1H, dd, j=2.0, 15.7Hz), 5.73 (1H, dd, j=8.6, 14.9Hz), 5.82 (1H, dd, j=3.1, 15.7Hz), 6.08 (1H, d, j=10.6Hz), 6.39 (1H, dd, j=10.6, 14.9Hz)



11107AX

[实施例 A60] 11107AY 的物理化学性质

下面显示 11107AY 的物理化学性质。判定 11107AY 是如下所示结构。

1.性状:无色粉末

2.分子量:494, **FAB-MS** m/z 495 ($M+H$)⁺, 517 ($M+Na$)⁺

3.分子式:C₂₇H₄₂O₈

4.溶解性:可溶于二甲基亚砷、吡啶、甲醇、丙酮、在水中难溶

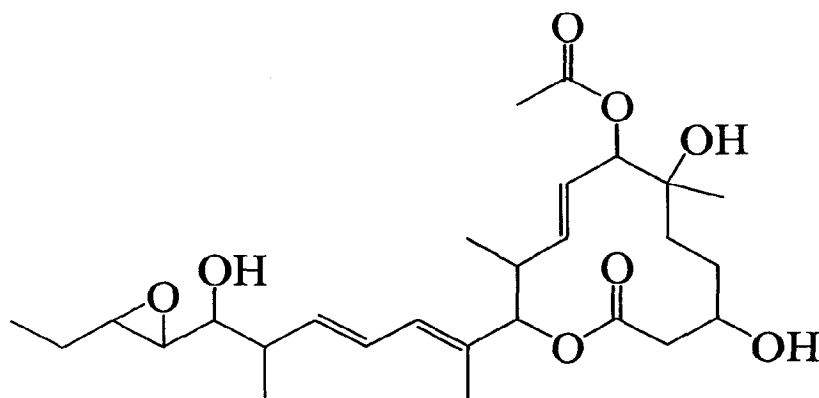
5.呈色反应:对碘、硫酸呈阳性

6.红外吸收光谱 (KBr) cm⁻¹:3405, 2973, 1733, 1716, 1457, 1374, 1257,

1176

7.¹H-NMR 谱 (CD₃OD, 600MHz) : δ ppm (积分, 多重性, 偶合常数 J (Hz)) :

0.92 (3H, d, $j=6.8\text{Hz}$), 0.97 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.16 (3H, d, $j=6.7\text{Hz}$), 1.23 (3H, s), 1.37-1.43 (2H, m), 1.50-1.59 (2H, m), 1.59-1.70 (2H, m), 1.79 (3H, s), 2.10 (3H, s), 2.46 (1H, ddq, $J=8.1, 8.6, 6.7\text{Hz}$), 2.56 (2H, m), 2.61 (1H, ddq, $J=9.7, 11.5, 6.8\text{Hz}$), 2.73 (1H, dd, $j=2.3, 7.0\text{Hz}$), 2.81 (1H, dt, $J=2.3, 5.4\text{Hz}$), 3.07 (1H, dd, $j=7.0, 8.1\text{Hz}$), 3.83 (1H, m), 5.085 (1H, d, $j=11.5\text{Hz}$), 5.086 (1H, d, $j=9.7\text{Hz}$), 5.61 (1H, dd, $j=9.7, 15.3\text{Hz}$), 5.70 (1H, dd, $j=8.6, 15.1\text{Hz}$), 5.74 (1H, dd, $j=9.7, 15.3\text{Hz}$), 6.14 (1H, d, $j=10.8\text{Hz}$), 6.40 (1H, dd, $j=10.8, 15.1\text{Hz}$)



11107AY

[实施例 A61] 11107AZ 的物理化学性质

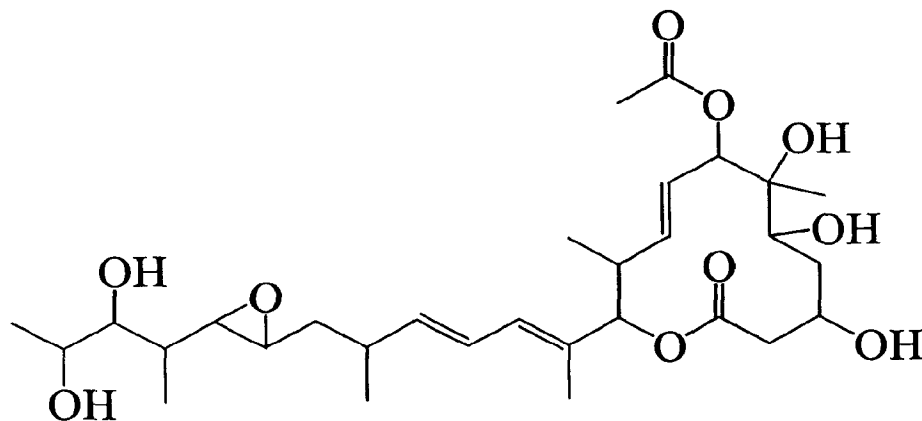
下面显示 11107AZ 的物理化学性质。判定 11107AZ 是如下所示结构。

1. 性状: 无色粉末
2. 分子量: 568, FAB-MS m/z 569 ($M+H$)⁺, 591 ($M+Na$)⁺
3. 分子式: C₃₀H₄₈O₁₀
4. 溶解性: 可溶于二甲基亚砜、吡啶、甲醇、丙酮、在水中难溶
5. 呈色反应: 对碘、硫酸呈阳性

6. 红外吸收光谱 (KBr) cm^{-1} : 2970, 1732, 1715, 1455, 1383, 1259, 1181

7. ^1H -NMR 谱 (CD_3OD , 500MHz) : δ ppm (积分, 多重性, 耦合常数 J (Hz)) :

0.87 (3H, d, $j=6.8\text{Hz}$), 0.93 (3H, d, $j=6.8\text{Hz}$), 1.09 (3H, d, $j=6.4\text{Hz}$), 1.11 (3H, s), 1.20 (3H, d, $j=5.9\text{Hz}$), 1.42-1.68 (5H, m), 1.76 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.45-2.65 (4H, m), 2.67 (1H, dd, $j=2.4, 8.3\text{Hz}$), 2.75 (1H, dt, $J=2.4, 5.9\text{Hz}$), 3.42 (1H, dd, $j=4.4, 7.3\text{Hz}$), 3.53 (1H, dd, $j=2.0, 11.7\text{Hz}$), 3.68 (1H, dq, $J=7.3, 5.9\text{Hz}$), 4.15 (1H, m), 5.06 (1H, d, $j=9.8\text{Hz}$), 5.09 (1H, d, $j=10.8\text{Hz}$), 5.53 (1H, dd, $j=10.3, 15.1\text{Hz}$), 5.67 (2H, m), 6.09 (1H, d, $j=10.7\text{Hz}$), 6.33 (1H, dd, $j=10.7, 15.1\text{Hz}$)



11107AZ

[实施例 A62] 11107BA 的物理化学性质

下面显示 11107BA 的物理化学性质。判定 11107BA 是如下所示结构。

1. 性状: 无色粉末

2. 分子量: 552, FAB-MS m/z 553 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 575 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺

3. 分子式: $\text{C}_{30}\text{H}_{48}\text{O}_9$

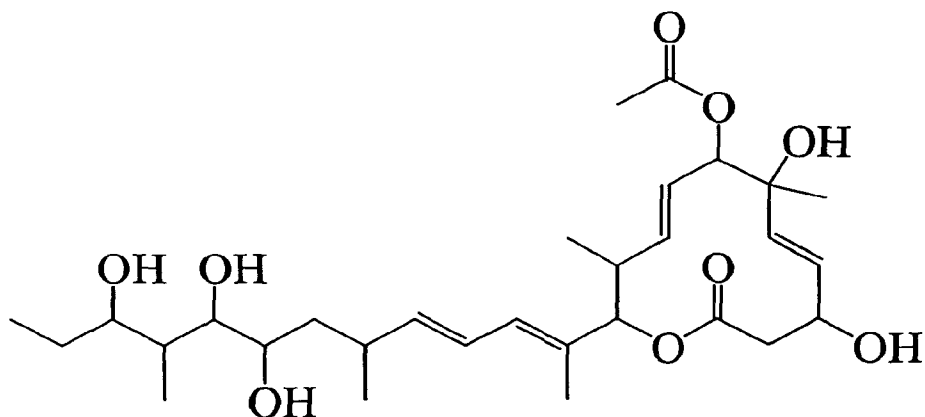
4. 溶解性: 可溶于二甲基亚砜、吡啶、甲醇、丙酮、在水中难溶

5. 呈色反应: 对碘、硫酸呈阳性

6. ^1H -NMR 谱 (CD_3OD , 600MHz) : δ ppm (积分, 多重性, 耦合常数

J (Hz)) :

0.85 (3H, d, $j=6.7\text{Hz}$), 0.93 (3H, d, $j=7.0\text{Hz}$), 0.97 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.10 (3H, d, $j=6.8\text{Hz}$), 1.30 (3H, s), 1.37 (1H, m), 1.50-1.60 (2H, m), 1.75 (1H, m), 1.77 (3H, s), 1.94 (1H, m), 2.12 (3H, s), 2.48 (1H, m), 2.55-2.64 (2H, m), 2.68 (1H, dd, $j=5.9, 13.5\text{Hz}$), 3.50 (2H, m), 3.61 (1H, m), 4.58 (1H, m), 5.01 (1H, d, $j=10.4\text{Hz}$), 5.03 (1H, d, $j=9.7\text{Hz}$), 5.34 (1H, dd, $j=9.9, 15.1\text{Hz}$), 5.56 (1H, dd, $j=9.4, 15.3\text{Hz}$), 5.63 (2H, m), 5.82 (1H, dd, $j=2.9, 15.5\text{Hz}$), 6.08 (1H, d, $j=10.6\text{Hz}$), 6.36 (1H, dd, $j=10.6, 14.7\text{Hz}$)



11107BA

[实施例 A63] 11107BB 的物理化学性质

下面显示 11107BB 的物理化学性质。判定 11107BB 是如下所示结构。

1.性状:无色粉末

2.分子量:494, FAB-MS m/z 517 ($M+Na$)⁺

3.分子式: $C_{27}H_{42}O_8$

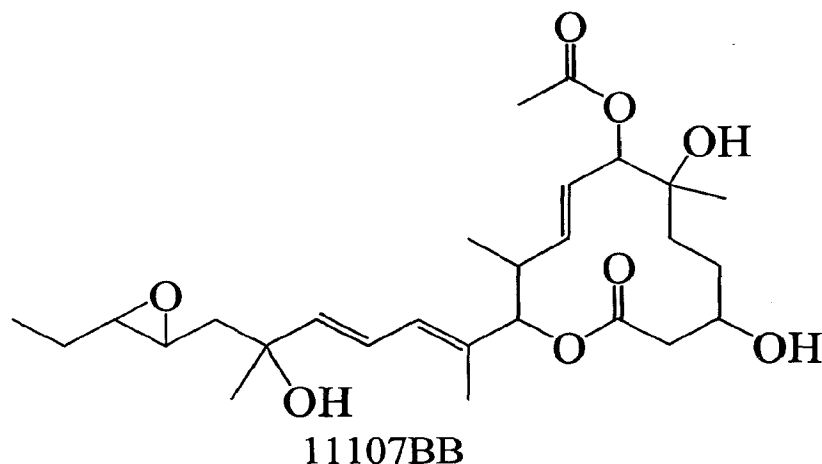
4.溶解性:可溶于二甲基亚砜、吡啶、甲醇、丙酮、在水中难溶

5.呈色反应:对碘、硫酸呈阳性

6.¹H-NMR 谱 (CD_3OD , 600MHz) : δ ppm (积分, 多重性, 耦合常数 J (Hz)) :

0.92 (3H, d, $j=6.8\text{Hz}$), 0.99 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.23 (3H, s), 1.32-1.50

(5H, m), 1.52-1.58 (2H, m), 1.58-1.72 (3H, m), 1.82 (3H, d, $j=0.9\text{Hz}$), 1.87 (1H, dd, $j=5.8, 14.0\text{Hz}$), 2.10 (3H, s), 2.57 (2H, m), 2.62 (1H, m), 2.69 (1H, dt, $J=2.3, 5.6\text{Hz}$), 2.90 (1H, dt, $J=2.3, 5.8\text{Hz}$), 3.83 (1H, m), 5.09 (1H, d, $j=9.7\text{Hz}$), 5.10 (1H, d, $j=9.9\text{Hz}$), 5.61 (1H, dd, $j=9.7, 15.3\text{Hz}$), 5.75 (1H, dd, $j=9.7, 15.3\text{Hz}$), 5.91 (1H, d, $j=15.3\text{Hz}$), 6.18 (1H, d, $j=11.0\text{Hz}$), 6.57 (1H, dd, $j=11.0, 15.3\text{Hz}$)

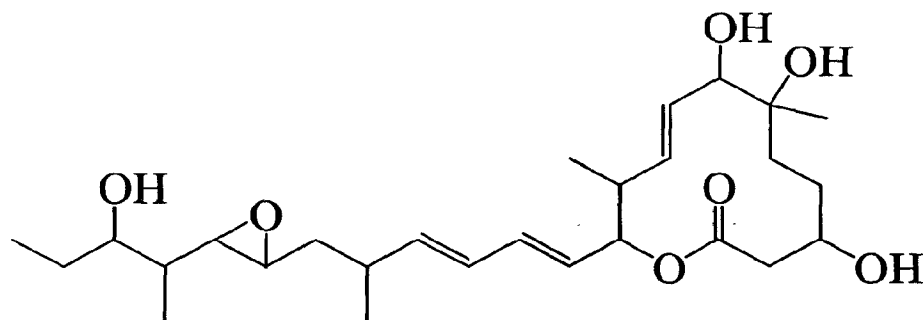


[实施例 A64] 11107BD 的物理化学性质

下面显示 11107BD 的物理化学性质。判定 11107BD 是如下所示结构。

- 1.性状:无色粉末
- 2.分子量:480, FAB-MS m/z 503 ($M+Na$)⁺
- 3.分子式: $C_{27}H_{44}O_7$
- 4.溶解性:可溶于二甲基亚砷、吡啶、甲醇、丙酮、在水中难溶
- 5.呈色反应:对碘、硫酸呈阳性
6. ^1H -NMR 谱 (CD_3OD , 500MHz) : δ ppm (积分, 多重性, 偶合常数 J (Hz)) :
 0.91 (3H, d, $j=6.8\text{Hz}$), 0.94 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 0.98 (3H, d, $j=6.8\text{Hz}$),
 1.08 (3H, d, $j=6.8\text{Hz}$), 1.22 (1H, m), 1.26 (3H, s), 1.30-1.40 (2H, m),
 1.43-1.65 (6H, m), 2.37 (1H, m), 2.44 (1H, m), 2.52 (2H, m),
 2.66 (1H, dd, $j=2.4, 8.3\text{Hz}$), 2.72 (1H, dt, $J=2.4, 5.9\text{Hz}$), 3.52 (1H,

m), 3.70 (1H, d, $j=9.8\text{Hz}$), 3.77 (1H, m), 5.08 (1H, dd, $j=8.8, 10.3\text{Hz}$), 5.38 (1H, dd, $j=9.8, 15.1\text{Hz}$), 5.53 (1H, dd, $j=8.3, 15.1\text{Hz}$), 5.69 (2H, m), 6.10 (1H, dd, $j=10.3, 15.1\text{Hz}$), 6.28 (1H, dd, $j=10.3, 15.1\text{Hz}$)



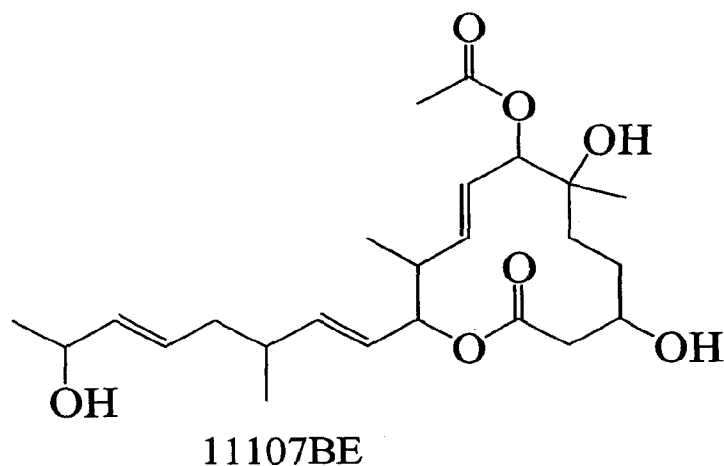
11107BD

[实施例 A65] 11107BE 的物理化学性质

下面显示 11107BE 的物理化学性质。判定 11107BE 是如下所示结构。

- 1.性状:无色粉末
- 2.分子量:438, FAB-MS m/z 461 ($M+Na$)⁺, 439 ($M+H$)⁺, 437 ($M-H$)⁻
- 3.分子式: $C_{24}H_{38}O_7$
- 4.溶解性:可溶于二甲基亚砜、吡啶、甲醇、丙酮、在水中难溶
- 5.呈色反应:对碘、硫酸呈阳性
- 6.紫外吸收光谱 (甲醇):末端吸收
- 7.红外吸收光谱 (KBr) cm^{-1} :3447, 2970, 1734, 1717, 1457, 1374, 1259, 1174
- 8.¹H-NMR 谱 (CD_3OD , 500MHz): δ ppm (积分, 多重性, 耦合常数 J (Hz)) :
 0.96 (3H, d, $j=6.8\text{Hz}$), 1.00 (3H, d, $j=6.8\text{Hz}$), 1.18 (3H, s), 1.19 (3H, d, $j=7.3\text{Hz}$), 1.28-1.44 (2H, m), 1.53-1.66 (2H, m), 2.03-2.07 (5H, m), 2.24 (1H, m), 2.33 (1H, m), 2.52 (2H, d, $j=3.9\text{Hz}$), 3.78 (1H, m), 4.17 (1H, m), 5.037 (1H, d, $j=9.8\text{Hz}$), 5.042 (1H,

dd, $j=8.3, 10.3\text{Hz}$), 5.35 (1H, dd, $j=7.8, 15.1\text{Hz}$), 5.48 (1H, dd, $j=6.4, 15.6\text{Hz}$), 5.56 (2H, m), 5.66 (1H, dd, $j=9.8, 15.1\text{Hz}$), 5.70 (1H, dd, $j=7.3, 15.1\text{Hz}$)



[实施例 A66] 11107BF 的物理化学性质

下面显示 11107BF 的物理化学性质。判定 11107BF 是如下所示结构。另外，本化合物是 11107P 的 17 位羟基的立体异构体。

1. 性状: 无色粉末

2. 分子量: 552, FAB-MS m/z 553 ($M+H$)⁺, 575 ($M+Na$)⁺

3. 分子式: $C_{30}H_{48}O_9$

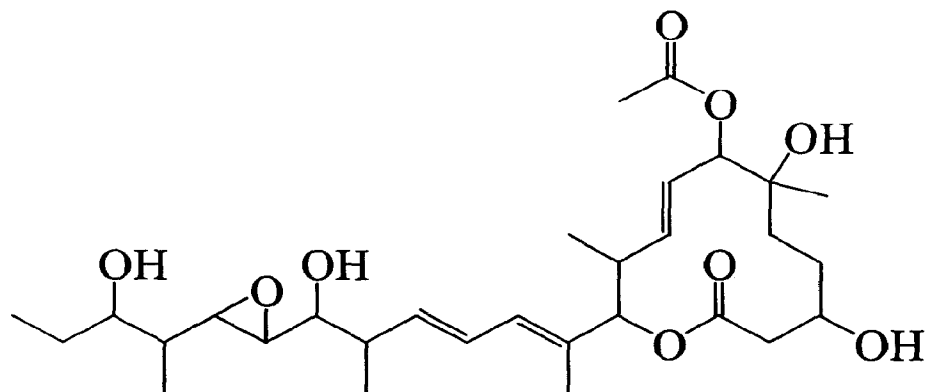
4. 溶解性: 可溶于二甲基亚砷、吡啶、甲醇、丙酮、在水中难溶

5. 呈色反应: 对碘、硫酸呈阳性

6. $^1\text{H-NMR}$ 谱 (CD_3OD , 500MHz) : δ ppm (积分, 多重性, 耦合常数 J (Hz)) :

0.88 (3H, d, $j=6.8\text{Hz}$), 0.93 (3H, d, $j=6.8\text{Hz}$), 0.95 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.14 (3H, d, $j=6.8\text{Hz}$), 1.19 (3H, s), 1.24 (1H, m), 1.34-1.44 (2H, m), 1.44-1.66 (4H, m), 1.75 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.47-2.60 (4H, m), 2.73 (1H, dd, $j=2.4, 4.9\text{Hz}$), 2.92 (1H, dd, $j=2.0, 8.3\text{Hz}$), 3.39 (1H, dd, $j=4.4, 4.9\text{Hz}$), 3.53 (1H, dt, $J=8.8, 4.4\text{Hz}$), 3.78 (1H, m), 5.05 (2H, d, $j=10.3\text{Hz}$), 5.57 (1H, dd, $j=9.8, 15.1\text{Hz}$), 5.70 (1H,

dd, $j=9.8, 15.1\text{Hz}$), 5.81 (1H, dd, $j=8.1, 15.1\text{Hz}$), 6.11 (1H, d, $j=11.2\text{Hz}$), 6.36 (1H, dd, $j=11.2, 15.1\text{Hz}$)



11107BF

[实施例 A67] 11107BG 的物理化学性质

下面显示 11107BG 的物理化学性质。判定 11107BG 是如下所示结构。

1.性状:无色粉末

2.分子量:508, FAB-MS m/z 509 ($M+H$)⁺, 531 ($M+Na$)⁺

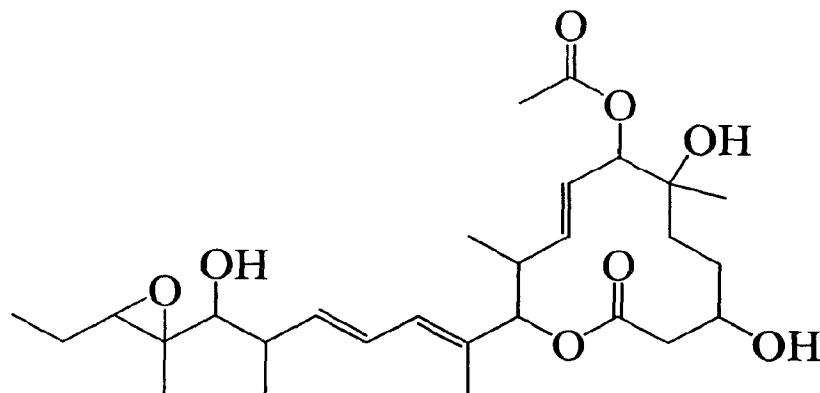
3.分子式: $C_{28}H_{44}O_8$

4.溶解性:可溶于二甲基亚砷、吡啶、甲醇、丙酮、在水中难溶

5.呈色反应:对碘、硫酸呈阳性

6. $^1\text{H-NMR}$ 谱 (CD_3OD , 600MHz) : δ ppm (积分, 多重性, 偶合常数 J (Hz)) :

0.91 (3H, d, $j=6.7\text{Hz}$), 0.96 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.15 (3H, d, $j=6.7\text{Hz}$), 1.23 (3H, s), 1.27 (3H, s), 1.37-1.47 (3H, m), 1.53-1.70 (3H, m), 1.79 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.39 (1H, ddq, $J=9.5, 9.9, 6.7\text{Hz}$), 2.56 (2H, m), 2.61 (1H, ddq, $J=9.7, 10.3, 6.7\text{Hz}$), 2.73 (1H, t, $J=6.3\text{Hz}$), 2.84 (1H, d, $j=9.9\text{Hz}$), 3.83 (1H, m), 5.07 (1H, d, $j=10.3\text{Hz}$), 5.09 (1H, d, $j=9.7\text{Hz}$), 5.60 (2H, m), 5.74 (1H, dd, $j=9.7, 15.3\text{Hz}$), 6.11 (1H, d, $j=10.8\text{Hz}$), 6.36 (1H, dd, $j=10.8, 15.1\text{Hz}$)



11107BG

[实施例 A68] Mer-11107 变异株的取得

本发明者们，将链霉菌属 Mer-11107 (*Streptomyces* sp. Mer-11107、保藏编号 FERM BP-7812) 在 Tris - 马来酸缓冲液 (pH6.0) 中用 N-甲基-N'-硝基-N-亚硝基胍进行突变处理 (100 μ g/ml、28 $^{\circ}$ C、1 小时)，接着涂布在酵母·麦芽琼脂培养基上，形成孢子。分离所得孢子，将其一部分稀释，涂抹在酵母·麦芽琼脂培养基上，形成克隆。从各克隆分离菌体，接种在装有 2ml 的种子培养基 (葡萄糖 2%、大豆粉 (ESSAN-MEAT、味之素公司制造) 1%、酵母提取物 (オリエントール酵母工业社制) 0.5%、氯化钠 0.25%、碳酸钙 0.32%、pH6.8) 的 15ml 试管中，在 25 $^{\circ}$ C 振摇培养 3 天。进一步将培养物的一部分植入 2ml 的生产培养基 (可溶性淀粉 7%、面筋粗粉 0.8%、PHARMAMEDIA 0.8%、碳酸钙 0.1%、pH6.8)，在 25 $^{\circ}$ C 培养 4 天 (另外，将剩余的种子冷冻保存)。将培养物用乙酸乙酯萃取，用 TLC (Merck5717、丙酮:甲苯=1:1、磷钼酸显色) 分析，选择 11107B 物质 (Rf: 约 0.5) 以外的点代表的 3 个菌株、A-1532、A-1533 和 A-1534 株。将这些菌株分别以保藏编号 FERM BP-7849、FERM BP-7850 和 FERM BP-7851 保藏在上述国际保藏单位。

[实施例 A69] A-1532 株的培养

融解 A-1532 的冻结种子，将该种子 0.2ml 接种在装有 20ml 的种子培养基 (葡萄糖 2%、大豆粉 (ESSAN-MEAT 味之素公司制造) 1%、酵

母提取物(オリエンタル酵母工业社制)0.5%、氯化钠 0.25%、碳酸钙 0.32%、pH6.8) 的 250ml 容量的三角烧瓶中, 在 25℃在振摇培养基上培养 3 天, 得到种子培养液。将该种子培养液 0.6ml 接种在装有 60ml 生产培养基(可溶性淀粉 5%、葡萄糖 1%、面筋粗粉 1%、PHARMAMEDA2%、碳酸钙 0.1%、pH6.8) 的 500ml 容量的三角烧瓶中, 在 25℃在振摇机上培养 4 天, 得到培养液。

[实施例 A70] 11107BH 的纯化

将培养液 (100ml) 用乙酸乙酯 (100ml) 萃取后, 浓缩干燥乙酸乙酯层, 得到 80mg 的粗活性馏分。将所得粗活性馏分在上述分离条件 (G) 进行制备性高效液相色谱 (HPLC) 分离, 得到 11107BH 溶液后, 通过除去溶剂得到 11107BH (10.7mg)。

HPLC 分离条件 (G)

柱子:CAPCELL PAK C18 UG120, ϕ 30mm \times 250mm (资生堂社制)

流速:20ml/分

检测:240nm

洗脱液:乙腈/水 (4:6, v/v) 等度洗脱

下面显示在下述的 HPLC 分析条件进行分析时的上述化合物的保留时间。

HPLC 分析条件 (g)

柱子:CAPCELL PAK C18 SG120, ϕ 4.6mm \times 250mm (资生堂社制)

温度:40℃

流速:1ml/分

检测:240nm

洗脱液:乙腈/水 (4:6, v/v) 等度洗脱

保留时间:

11107BH:19.6 分

[实施例 A71] 11107BH 的物理化学性质

下面显示 11107BH 的物理化学性质。判定 11107BH 是如下所示结构。

1.性状:无色粉末

2.分子量:550, FAB-MS m/z 573 ($M+Na$)⁺, 549 ($M-H$)⁻

3.分子式: $C_{30}H_{46}O_9$

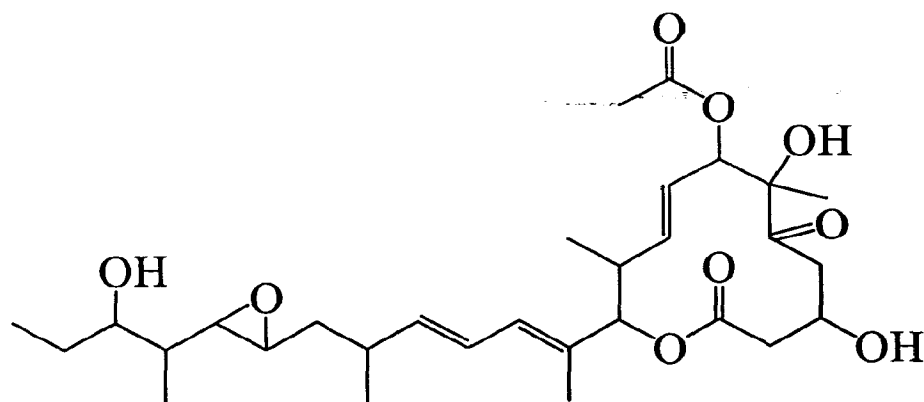
4.溶解性:可溶于二甲基亚砜、吡啶、甲醇、丙酮、在水中难溶

5.呈色反应:对碘、硫酸呈阳性

6.红外吸收光谱:3470, 2966, 1733, 1716, 1457, 1373, 1242, 1187

7.¹H-NMR 谱 (CD_3OD , 400MHz) : δ ppm (积分, 多重性, 偶合常数 J (Hz)) :

0.83 (3H, d, $j=6.6Hz$), 0.89 (3H, d, $j=7.0Hz$), 0.93 (3H, t, $J=7.3Hz$),
1.07 (3H, d, $j=6.6Hz$), 1.16-1.21 (1H, m), 1.32 (3H, s), 1.42-1.66
(4H, m), 1.71 (3H, d, $j=1.1Hz$), 2.08 (3H, s), 2.39-2.46 (2H, m),
2.60 (1H, dd, $j=5.4, 15.0Hz$), 2.65 (1H, dd, $j=2.2, 8.1Hz$), 2.71 (1H,
dt, $J=2.2, 5.9Hz$), 2.75 (1H, dd, $j=9.2, 18.0Hz$), 2.76 (1H, dd, $j=3.3,$
15.0Hz), 3.08 (1H, dd, $j=3.3, 18.0Hz$), 3.51 (1H, dt, $J=8.8, 4.8Hz$),
4.26-4.33 (1H, m), 5.02 (1H, d, $j=10.6Hz$), 5.47 (1H, d, $j=9.5Hz$),
5.49 (1H, dd, $j=9.5, 15.0Hz$), 5.60-5.68 (2H, m), 6.06 (1H, d, $j=11.0Hz$),
6.31 (1H, dd, $j=11.0, 15.0Hz$)



11107BH

[实施例 A72] A-1533 株的培养

将 A-1533 的冻结种子 0.2ml 接种在装有 20ml 的种子培养基（葡萄糖 2%、大豆粉（ESSAN-MEAT 味之素公司制造）1%、酵母提取物（オリエントール酵母工业社制）0.5%、氯化钠 0.25%、碳酸钙 0.32%、pH6.8）的 250ml 容量的三角烧瓶中，在 25℃在振摇机上培养 3 天，得到种子培养液。将该种子培养液 0.6ml 接种在装有 60ml 生产培养基（可溶性淀粉 5%、葡萄糖 1%、面筋粗粉 1%、PHARMAMEDA2%、碳酸钙 0.1%、pH6.8）的 500ml 容量的三角烧瓶中，在 25℃在振摇机上培养 4 天，得到培养液。

[实施例 A73] 11107BI 的纯化

将培养液（100ml）用乙酸乙酯（100ml）萃取后，浓缩干燥乙酸乙酯层，得到 60mg 的粗活性馏分。将所得粗活性馏分在上述分离条件（H）进行制备性高效液相色谱（HPLC）分离，得到 11107BI 溶液后，通过除去溶剂，得到 11107BI（7.1mg）。

HPLC 分离条件（H）

柱子：CAPCELL PAK C18 UG120, ϕ 30mm \times 250mm（资生堂社制）

温度：室温

流速：20ml/分

检测：240nm

洗脱液：乙腈/水（5:5, v/v）等度洗脱

下面显示在下述的 HPLC 分析条件进行分析时的上述化合物的保留时间。

HPLC 分析条件（h）

柱子：CAPCELL PAK C18 SG120, ϕ 4.6mm \times 250mm（资生堂社制）

温度：40℃

流速：1ml/分

检测：240nm

洗脱液：乙腈/水（4:6, v/v）等度洗脱

保留时间：

11107BI:56.7 分

[实施例 A74] 11107BI 的物理化学性质

下面显示 11107BI 的物理化学性质。判定 11107BI 是如下所示结构。

1.性状:无色粉末

2.分子量:520, FAB-MS m/z 543 ($M+Na$)⁺, 519 ($M-H$)⁻

3.分子式: $C_{30}H_{48}O_7$

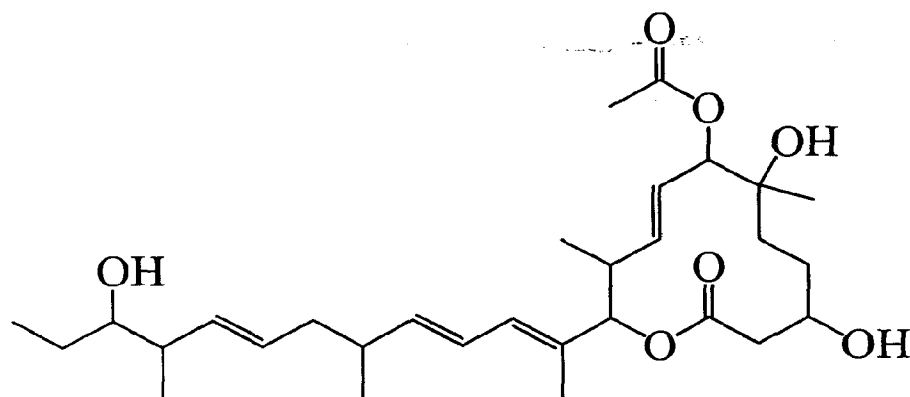
4.溶解性:可溶于二甲基亚砷、吡啶、甲醇、丙酮、在水中难溶

5.呈色反应:对碘、硫酸呈阳性

6.红外吸收光谱:3470, 2962, 1733, 1716, 1457, 1373, 1244, 1176

7.¹H-NMR 谱 (CD_3OD , 400MHz): δ ppm (积分, 多重性, 耦合常数 J (Hz)):

0.87 (3H, d, $j=6.6Hz$), 0.92 (3H, t, $J=7.3Hz$), 0.98 (3H, d, $j=6.6Hz$),
1.01 (3H, d, $j=6.6Hz$), 1.18 (3H, s), 1.26-1.39 (3H, m), 1.50-1.62
(3H, m), 1.73 (3H, d, $j=1.1Hz$), 2.00-2.06 (2H, m), 2.06 (3H, s),
2.08-2.13 (1H, m), 2.24-2.30 (1H, m), 2.52 (2H, d, $j=3.7Hz$), 2.54-2.57
(1H, m), 3.19 (1H, dt, $J=3.3, 8.4Hz$), 3.75-3.80 (1H, m), 5.04 (2H,
d, $j=9.9Hz$), 5.32 (1H, dd, $j=7.7, 15.4Hz$), 5.39 (1H, dd, $j=6.2, 15.4Hz$),
5.56 (1H, dd, $j=9.9, 15.0Hz$), 5.64 (1H, dd, $j=8.0, 15.0Hz$), 5.69 (1H,
dd, $j=9.9, 15.0Hz$), 6.06 (1H, d, $j=11.0Hz$), 6.21 (1H, dd, $j=11.0,$
15.0Hz)



11107BI

[实施例 A75] A-1534 株的培养

将 A-1534 的冻结种子融解, 将该冻结种子 0.2ml 接种在装有 20ml 的种子培养基(葡萄糖 2%、大豆粉(ESSAN-MEAT 味之素公司制造) 1%、酵母提取物(オリエンタル酵母工业社制) 0.5%、氯化钠 0.25%、碳酸钙 0.32%、pH6.8) 的 250ml 容量的三角烧瓶中, 在 25℃在振摇机上培养 3 天, 得到种子培养液。将该种子培养液 0.6ml 接种在装有 60ml 的生产培养基(可溶性淀粉 5%、葡萄糖 1%、面筋粗粉 1%、PHARMAMEDIA2%、碳酸钙 0.1%、pH6.8) 的 500ml 容量的三角烧瓶中, 在 25℃在振摇机上培养 4 天, 得到培养液。

[实施例 A76] 11107BJ 的纯化

将培养液(100ml) 用乙酸乙酯(100ml) 萃取后, 浓缩干燥乙酸乙酯层, 得到 86mg 的粗活性馏分。将所得粗活性馏分在下述分离条件(I) 进行制备性高效液相色谱(HPLC) 分离, 得到 11107BJ 溶液后, 通过除去溶剂, 得到 11107BJ (3.0mg)。

HPLC 分离条件 (I)

柱子:CAPCELL PAK C18 UG120, ϕ 30mm \times 250mm (资生堂社制)

流速:20ml/分

检测:240nm

洗脱液:乙腈/水 (5:5, v/v) 等度洗脱

下面显示在下述的 HPLC 分析条件进行分析时的上述化合物的保留时间。

HPLC 分析条件 (i)

柱子:CAPCELL PAK C18 SG120, ϕ 4.6mm \times 250mm (资生堂社制)

温度:40℃

流速:1ml/分

检测:240nm

洗脱液:乙腈/水 (4:6, v/v) 等度洗脱

保留时间:

11107BJ:54.9 分

[实施例 A77] 11107BJ 的物理化学性质

下面显示 11107BJ 的物理化学性质。判定 11107BJ 是如下所示结构。

1.性状:无色粉末

2.分子量:436, FAB-MS m/z 459 ($M+Na$)⁺, 435 ($M-H$)⁻

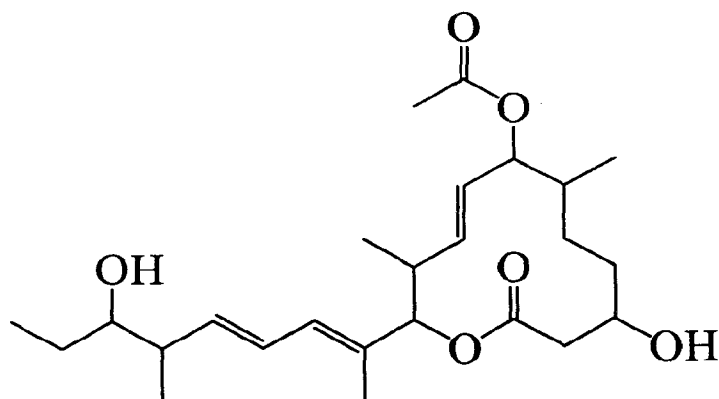
3.分子式: $C_{25}H_{40}O_6$

4.溶解性:可溶于二甲基亚砷、吡啶、甲醇、丙酮、在水中难溶

5.呈色反应:对碘、硫酸呈阳性

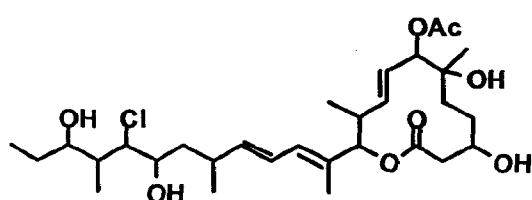
6.¹H-NMR 谱 (CD_3OD , 400MHz) : δ ppm (积分, 多重性, 偶合常数 J (Hz)) :

0.87 (3H, d, $j=7.0Hz$), 0.94 (3H, t, $J=7.4Hz$), 0.97 (3H, d, $j=7.0Hz$),
1.04 (3H, d, $j=7.0Hz$), 1.26-1.38 (3H, m), 1.49-1.66 (3H, m), 1.73
(3H, d, $j=1.1Hz$), 1.89-1.92 (1H, m), 2.00 (3H, s), 2.23-2.28 (1H,
m), 2.43 (1H, dd, $j=5.1, 13.8Hz$), 2.51-2.56 (1H, m), 2.56 (1H,
dd, $j=3.3, 13.8Hz$), 3.25-3.29 (1H, m), 3.75-3.80 (1H, m), 4.91 (1H,
t, $J=9.2Hz$), 5.02 (1H, d, $j=10.6Hz$), 5.42 (1H, dd, $j=9.2, 15.0Hz$),
5.49 (1H, dd, $j=9.2, 15.0Hz$), 5.69 (1H, dd, $j=8.4, 15.0Hz$), 6.08 (1H,
d, $j=11.0Hz$), 6.28 (1H, dd, $j=11.0, 15.0Hz$)

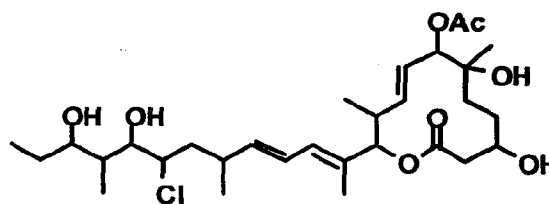


11107BJ

[实施例 B1] (8E, 12E, 14E) - 7 - 乙酰氧基 - 19 - 氯 - 3, 6, 18, 21 - 四羟基 - 6, 10, 12, 16, 20 - 五甲基二十三碳 - 8, 12, 14 - 三烯 - 11 - 内酯 (化合物 B1-1) 和 (8E, 12E, 14E) - 7 - 乙酰氧基 - 18 - 氯 - 3, 6, 19, 21 - 四羟基 - 6, 10, 12, 16, 20 - 五甲基二十三碳 - 8, 12, 14 - 三烯 - 11 - 内酯 (化合物 B1-2)



化合物 B1-1



化合物 B1-2

将 (8E, 12E, 14E) - 7 - 乙酰氧基 - 3, 6, 21 - 三羟基 - 6, 10, 12, 16, 20 - 五甲基 - 18, 19 - 环氧二十三碳 - 8, 12, 14 - 三烯 - 11 - 内酯 (18.0mg, 33.5 μ mol) 溶于 DME (0.2mL) 中, 冷却至 -20°C 后加入在二噁烷中的 4M HCl (17.0 μ L, 68.0 μ mol), 搅拌 4 小时。向反应液中加入碳酸钾 (10.5mg, 76.0 μ mol) 和甲苯 (1mL), 升温至室温浓缩。将所得粗产物用制备性 HPLC (SHISEIDO Capcell pak C18, 10mmI.D. x 250mm, 乙腈 : 水 = 40 : 60, 4.0mL/min) 纯化, 分别得到无色油状物的标题化合物 B1-1 (3.0mg, 5.2 μ mol, 15.6%) 和化合物 B1-2 (10.8mg, 18.8 μ mol, 56.2%)。

化合物 B1-1

^1H -NMR 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm) : 0.88 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 0.95 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.02 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.05 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.18 (3H, s), 1.30 - 1.46 (4H, m), 1.52 - 1.66 (3H, m), 1.74 (3H, s), 1.80 (1H, brt, $J=11\text{Hz}$), 2.05 (3H, s), 2.05 - 2.11 (1H, m), 2.52 (2H, d, $J=4\text{Hz}$), 2.48 - 2.61 (2H, m), 3.35 - 3.42 (1H, m), 3.65 (1H, brt, $J=8\text{Hz}$), 3.74 - 3.80 (1H, m), 3.84 (1H, dd, $J=4, 8\text{Hz}$), 5.04

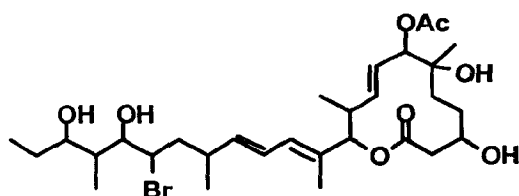
(1H, d, J=10Hz), 5.05 (1H, d, J=11Hz), 5.56 (1H, dd, J=10, 15Hz), 5.58 (1H, dd, J=9, 15Hz), 5.69 (1H, dd, J=10, 15Hz), 6.09 (1H, d, J=10Hz), 6.33 (1H, dd, J=11, 15Hz); FAB-MS m/z 573 (M+H)⁺.

化合物 B1-2

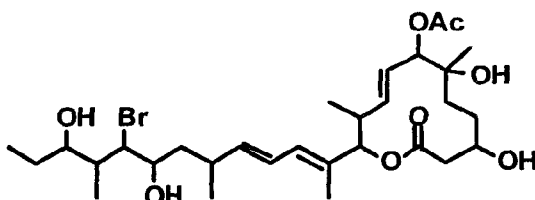
¹H-NMR 谱 (CD₃OD, 400MHz) δ (ppm): 0.87 (3H, d, J=7Hz), 0.91 (3H, d, J=7Hz), 0.93 (3H, t, J=7Hz), 1.05 (3H, d, J=7Hz), 1.18 (3H, s), 1.32-1.47 (3H, m), 1.49-1.65 (3H, m), 1.74 (3H, s), 1.76-1.81 (2H, m), 1.82-1.90 (1H, m), 2.05 (3H, s), 2.52 (2H, d, J=4Hz), 2.52-2.63 (2H, m), 3.68 (1H, dd, J=6, 6Hz), 3.74-3.80 (1H, m), 3.89 (1H, dq, J=2, 6Hz), 4.12 (1H, dt, J=5, 9Hz), 5.037 (1H, d, J=10Hz), 5.039 (1H, d, J=11Hz), 5.56 (1H, dd, J=10, 15Hz), 5.69 (1H, dd, J=10, 15Hz), 5.74 (1H, dd, J=7, 15Hz), 6.08 (1H, d, J=11Hz), 6.29 (1H, dd, J=11, 15Hz); FAB-MS m/z 573 (M+H)⁺.

[实施例 B2] (8E, 12E, 14E) - 7 - 乙酰氧基 - 18 - 溴 - 3, 6, 19, 21 - 四羟基 - 6, 10, 12, 16, 20 - 五甲基二十三碳 - 8, 12, 14 - 三烯 - 11 - 内酯 (化合物 B2-1) 和 (8E, 12E, 14E) - 7 - 乙酰氧基 - 19 - 溴 - 3, 6, 18, 21 - 四羟基 - 6, 10, 12, 16, 20 - 五甲基二十三碳 - 8, 12, 14 - 三烯 - 11 - 内酯 (化合物 B2-2)

化合物 B2-1



化合物 B2-2



将 (8E, 12E, 14E) - 7 - 乙酰氧基 - 3, 6, 21 - 三羟基 - 6, 10, 12, 16, 20 - 五甲基 - 18, 19 - 环氧二十三碳 - 8, 12, 14 - 三烯 - 11 - 内酯 (18.6mg, 34.7 μ mol) 溶解于 DME (0.2mL) 中, 冷却至 -20℃ 后加入 47% HBr (13 μ L, 75.5 μ mol) 搅拌 20 小时。向反应液中加入碳酸钾 (10.5mg, 76.0 μ mol) 和甲苯 (1mL), 升温至室温后浓缩。将所得粗产物用薄层色谱 (MERCK 硅胶 60 F254, 0.5mm、展开液; 氯仿: 甲醇=20:1) 纯化, 得到标题化合物 B2-1 (8.8mg, 14.3 μ mol, 41.1%) 和化合物 B2-2 (4.8mg, 7.8 μ mol, 22.4%), 分别为无色油状物。

化合物 B2-1

^1H -NMR 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.87 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 0.94 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.04 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.18 (3H, s), 1.33 - 1.45 (3H, m), 1.48 - 1.64 (3H, m), 1.74 (3H, s), 1.75 - 1.83 (1H, m), 1.87 - 1.96 (2H, m), 2.05 (3H, s), 2.50 - 2.63 (2H, m), 2.52 (2H, d, $J=4\text{Hz}$), 3.74 - 3.82 (1H, m), 3.79 (1H, dd, $J=5, 7\text{Hz}$), 3.88 (1H, ddd, $J=2, 6, 8\text{Hz}$), 4.27 (1H, ddd, $J=3, 5, 11\text{Hz}$), 5.04 (2H, d, $J=10\text{Hz}$), 5.56 (1H, dd, $J=10, 15\text{Hz}$), 5.69 (1H, dd, $J=10, 15\text{Hz}$), 5.75 (1H, dd, $J=8, 15\text{Hz}$), 6.08 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 6.29 (1H, dd, $J=11, 15\text{Hz}$); FAB-MS m/z 616 (M) $^+$.

化合物 B2-2

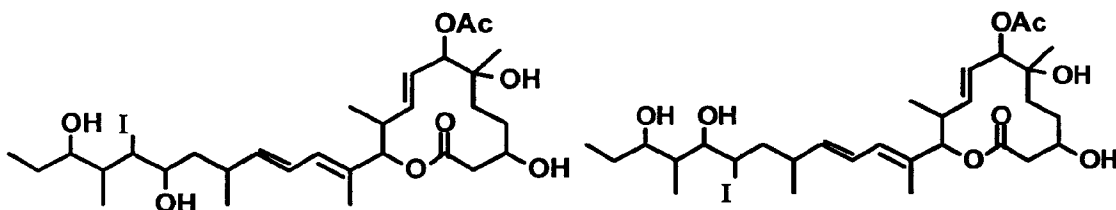
^1H -NMR 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.88 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 0.95 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.05 (6H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.18 (3H, s), 1.30 - 1.47 (4H, m), 1.55 - 1.66 (3H, m), 1.74 (3H, d, $J=0.7\text{Hz}$), 1.82 - 1.96 (1H, m), 1.95 - 2.03 (1H, m), 2.05 (3H, s), 2.52 (2H, d, $J=4\text{Hz}$), 2.45 - 2.62 (2H, m), 3.38 (1H, dt, $J=3, 8\text{Hz}$), 3.68 (1H, brt, $J=8\text{Hz}$), 3.74 - 3.80 (1H, m), 3.96 (1H, dd, $J=4, 8\text{Hz}$), 5.04 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 5.05 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 5.56 (1H, dd, $J=10, 15\text{Hz}$), 5.59 (1H, dd, $J=9, 15\text{Hz}$), 5.69 (1H, dd, $J=10, 15\text{Hz}$), 6.09 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 6.33

(1H, dd, J=11, 15Hz); FAB-MS m/z 617 (M+H) $^{+}$.

[实施例 B3] (8E, 12E, 14E) - 7 - 乙酰氧基 - 3, 6, 18, 21 - 四羟基 - 19 - 碘 - 6, 10, 12, 16, 20 - 五甲基二十三碳 - 8, 12, 14 - 三烯 - 11 - 内酯 (化合物 B3-1) 和 (8E, 12E, 14E) - 7 - 乙酰氧基 - 3, 6, 19, 21 - 四羟基 - 18 - 碘 - 6, 10, 12, 16, 20 - 五甲基二十三碳 - 8, 12, 14 - 三烯 - 11 - 内酯 (化合物 B3-2)

化合物 B3-1

化合物 B3-2



向 NaI (15.3mg, 102.1 μ mol) 的乙腈 (0.2mL) 悬浮液中滴加 TMS-Cl (7.0 μ L, 55.2 μ mol), 在室温搅拌 10 分钟。向该反应液中慢慢加入 (8E, 12E, 14E) - 7 - 乙酰氧基 - 3, 6, 21 - 三羟基 - 6, 10, 12, 16, 20 - 五甲基 - 18, 19 - 环氧二十三碳 - 8, 12, 14 - 三烯 - 11 - 内酯 (17.5mg, 32.6 μ mol) 的乙腈 (0.1mL) 溶液, 搅拌 40 分钟。向该反应悬浮液中加入 10% 硫代硫酸钠水溶液 (1mL), 用氯仿 (2mL) 萃取 2 次。用无水硫酸钠干燥所得有机层, 过滤后浓缩。将所得粗产物用薄层色谱 (MERCK 硅胶 60 F254, 0.5mm、展开液; 氯仿: 甲醇=20:1) 纯化, 得到标题化合物 B3-1 (1.8mg, 2.7 μ mol, 8.3%) 和化合物 B3-2 (4.6mg, 6.9 μ mol, 21.2%), 分别为无色油状物。

化合物 B3-1

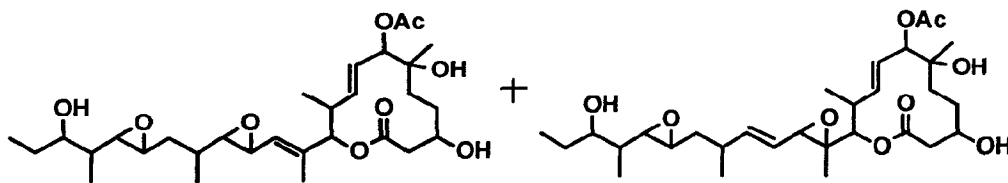
^1H -NMR 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.88 (3H, d, J=7Hz), 0.95 (3H, t, J=7Hz), 1.03 (3H, d, J=6Hz), 1.04 (3H, d, J=7Hz), 1.18 (3H, s), 1.26 - 1.45 (5H, m), 1.54 - 1.65 (3H, m), 1.74 (3H,

d, $J=0.7\text{Hz}$), 1.98 – 2.07 (1H, m), 2.05 (3H, s), 2.52 (2H, d, $J=4\text{Hz}$), 2.50 – 2.60 (2H, m), 3.56 (1H, brt, $J=9\text{Hz}$), 3.73 – 3.80 (1H, m), 4.06 (1H, dd, $J=4, 8\text{Hz}$), 5.04 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 5.05 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 5.56 (1H, dd, $J=10, 15\text{Hz}$), 5.59 (1H, dd, $J=9, 15\text{Hz}$), 5.69 (1H, dd, $J=10, 15\text{Hz}$), 6.09 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 6.33 (1H, dd, $J=11, 15\text{Hz}$); FAB – MS m/z 665 ($M+H$)⁺.

化合物 B3-2

¹H – NMR 谱 (CD₃OD, 400MHz) δ (ppm): 0.87 (3H, d, $J=6\text{Hz}$), 0.89 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 0.94 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.00 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.18 (3H, s), 1.35 – 1.45 (3H, m), 1.48 – 1.64 (4H, m), 1.74 (3H, d, $J=1.1\text{Hz}$), 1.90 – 2.02 (2H, m), 2.05 (3H, s), 2.52 (2H, d, $J=4\text{Hz}$), 2.45 – 2.58 (2H, m), 3.74 – 3.80 (1H, m), 3.82 – 3.88 (2H, m), 4.40 (1H, ddd, $J=3, 5, 11\text{Hz}$), 5.04 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 5.56 (1H, dd, $J=10, 15\text{Hz}$), 5.69 (1H, dd, $J=10, 15\text{Hz}$), 5.77 (1H, dd, $J=7, 15\text{Hz}$), 6.08 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 6.29 (1H, dd, $J=11, 15\text{Hz}$); FAB – MS m/z 665 ($M+H$)⁺.

[实施例 B4] (8E, 12E) – 7 – 乙酰氧基 – 3, 6, 21 – 三羟基 – 6, 10, 12, 16, 20 – 五甲基 – 14, 15, 18, 19 – 二环氧二十三碳 – 8, 12 – 二烯 – 11 – 内酯和 (8E, 14E) – 7 – 乙酰氧基 – 3, 6, 21 – 三羟基 – 6, 10, 12, 16, 20 – 五甲基 – 12, 13, 18, 19 – 二环氧二十三碳 – 8, 14 – 二烯 – 11 – 内酯 (化合物 B4)



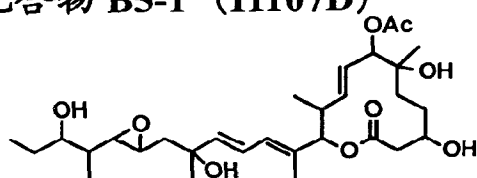
化合物 B4

将 (8E, 12E, 14E) - 7 - 乙酰氧基 - 3, 6, 21 - 三羟基 - 6, 10, 12, 16, 20 - 五甲基 - 18, 19 - 环氧二十三碳 - 8, 12, 14 - 三烯 - 11 - 内酯 (21.7mg, 40.4 μ mol) 的二氯甲烷 (0.5mL) 溶液冷却至 -30°C , 加入间氯过苯甲酸 (26.4mg, 76.5 μ mol), 搅拌 17.5 小时。升温至室温后, 加入饱和碳酸氢钠水溶液 (1.0mL), 用氯仿 (12mL) 萃取。用无水硫酸钠干燥所得有机层过滤后浓缩。将所得粗产物用薄层色谱 (MERCK Silicagel 60 F254, 0.5mm、展开液; 甲苯: 丙酮=1:1) 纯化, 得到标题化合物 B4 (9.3mg, 16.8 μ mol, 41.6%) 为无色油状物。

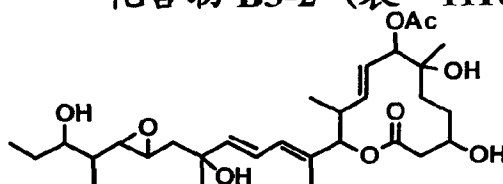
^1H -NMR 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.83 - 0.97 (23.6H, m), 0.98 - 1.12 (13.2H), 1.15 - 1.19 (8.7H, m), 1.21 - 1.40 (13.4H, m), 1.43 - 1.65 (17.8H, m), 1.70 - 1.84 (6.9H, m), 2.03 - 2.06 (8.9H, m), 2.43 - 2.77 (15.5H, m), 2.84 - 2.88 (1.6H, m), 3.40 - 3.47 (2.5H, m), 3.47 - 3.56 (2.7H, m), 3.70 - 3.80 (3.0H, m), 4.48 - 4.52 (1.0H, m), 5.00 - 5.08 (4.3H, m), 5.19 - 5.23 (1.4H, m), 5.39 - 5.46 (1.2H, m) 5.50 - 5.72 (5.91H, m), 5.92 - 6.00 (1.0H, m); FAB-MS m/z 553 ($\text{M}+\text{H}$) $^{+}$.

[实施例 B5] (8E, 12E, 14E) - 7 - 乙酰氧基 - 3, 6, 16, 21 - 四羟基 - 6, 10, 12, 16, 20 - 五甲基 - 18, 19 - 环氧二十三碳 - 8, 12, 14 - 三烯 - 11 - 内酯 (化合物 B5-1) 和表 - (8E, 12E, 14E) - 7 - 乙酰氧基 - 3, 6, 16, 21 - 四羟基 - 6, 10, 12, 16, 20 - 五甲基 - 18, 19 - 环氧二十三碳 - 8, 12, 14 - 三烯 - 11 - 内酯 (化合物 B5-2)

化合物 B5-1 (11107D)



化合物 B5-2 (表 - 11107D)



向 (8E, 12E, 14E) - 7 - 乙酰氧基 - 3, 6, 21 - 三羟基 - 6, 10, 12, 16, 20 - 五甲基 - 18, 19 - 环氧二十三碳 - 8, 12, 14 - 三烯 - 11 - 内酯 (18.7mg, 34.8 μ mol) 的二氯甲烷 (0.4mL) 溶液中加入 4A 分子筛 (26mg) 和 V (acac)₃ (6.0mg, 17.2 μ mol), 冷却至 -30℃, 加入 TBHP (20 μ L, 100 μ mol)。搅拌约 19 小时, 升温至 -10℃。进一步加入 TBHP (50 μ L, 250 μ mol), 搅拌约 20 小时。向该反应液中加入二甲基亚砷 (51 μ L, 255 μ mol), 浓缩。将所得粗产物用薄层色谱 (MERCK 硅胶 60 F254, 0.5mm、展开液; 甲苯 : 丙酮 = 1 : 1) 和制备性 HPLC (SHISEIDO Capcell pak C18, 10mmI.D. x 250mm, 乙腈 : 水 = 30 : 70, 4.0mL/min) 纯化, 得到标题化合物 B5-1 (1.06mg, 1.92 μ mol, 5.5%) 和化合物 B5-2 (1.25mg, 2.26 μ mol, 6.5%), 分别为无色油状物。

化合物 B5-1

¹H - NMR 谱 (CD₃OD, 400MHz) δ (ppm) : 0.87 (1H, d, J=7Hz), 0.88 (3H, d, J=7Hz), 0.93 (3H, t, J=7Hz), 1.18 (3H, s), 1.18 - 1.69 (8H, m), 1.33 (3H, s), 1.77 (3H, d, J=1.1Hz), 1.82 - 1.90 (1H, m), 2.05 (3H, s), 2.49 - 2.60 (3H, m), 2.66 (1H, dd, J=2, 8Hz), 2.89 (1H, dt, J=2, 6Hz), 3.52 (1H, dt, J=4, 8Hz), 3.73 - 3.82 (1H, m), 5.04 (1H, d, J=10Hz), 5.05 (1H, d, J=11Hz), 5.56 (1H, dd, J=10, 15Hz), 5.70 (1H, dd, J=10, 15Hz), 5.86 (1H, d, J=15Hz), 6.13 (1H, d, J=11Hz), 6.52 (1H, dd, J=11, 15Hz); FAB - MS m/z 551 (M - H)⁻.

化合物 B5-2

¹H - NMR 谱 (CD₃OD, 400MHz) δ (ppm) : 0.88 (3H, d, J=7Hz), 0.90 (3H, d, J=7Hz), 0.94 (3H, t, J=7Hz), 1.18 (3H, s), 1.27 - 1.43 (3H, m), 1.34 (3H, s), 1.43 - 1.65 (4H, m), 1.77 (3H, d, J=1.1Hz), 1.88 (1H, dd, J=6, 14Hz), 2.05 (3H, s), 2.50 - 2.62 (3H, m), 2.70

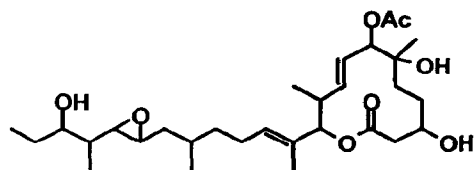
(1H, dd, J=2, 7Hz), 2.82 (1H, dt, J=2, 6Hz), 3.54 (1H, dt, J=5, 9Hz), 3.74 – 3.80 (1H, m), 5.04 (1H, d, J=10Hz), 5.07 (1H, d, J=11Hz), 5.56 (1H, dd, J=10, 15Hz), 5.70 (1H, dd, J=10, 15Hz), 5.89 (1H, d, J=15Hz), 6.14 (1H, d, J=12Hz), 6.53 (1H, dd, J=11, 15Hz); FAB – MS m/z 551 (M – H)⁻.

[实施例 B6] 7-乙酰氧基-3, 6, 21-三羟基-6, 10, 12, 16, 20-五甲基-18, 19-环氧二十三烷-11-内酯和 E-7-乙酰氧基-3, 6, 21-三羟基-6, 10, 12, 16, 20-五甲基-18, 19-环氧二十三碳-14-烯-11-内酯 (化合物 B6-1) 和 E-7-乙酰氧基-3, 6, 21-三羟基-6, 10, 12, 16, 20-五甲基-18, 19-环氧二十三碳-12-烯-11-内酯 (化合物 B6-2)

化合物 B6-1



化合物 B6-2



将 (8E, 12E, 14E) - 7-乙酰氧基-3, 6, 21-三羟基-6, 10, 12, 16, 20-五甲基-18, 19-环氧二十三碳-8, 12, 14-三烯-11-内酯 (12.0 mg, 22.4 μ mol) 溶于甲醇 (2.0mL) 中, 加入 10% 钯炭催化剂 (WET, 水分 52.2%) (1.2 mg)。氢取代后搅拌 20 分钟, 过滤 (ADVANTEC DISMIC-13HP, PTFE, 0.2 μ m) 浓缩。将所得粗产物用薄层色谱 (MERCK 硅胶 60 F254, 0.5mm、展开液; 己烷: 四氢呋喃=1:2) 纯化, 得到标题化合物 B6-2 (2.7 mg, 5.1 μ mol, 22.7 %) 和化合物 B6-1 (3.6 mg), 分别为无色油状物。

化合物 B6-1

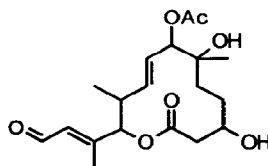
^1H -NMR 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm) : 0.85 – 1.05 (18.0H, m), 1.14 – 1.18 (3.8H, m), 1.18 – 2.03 (16.0H, m), 2.03 – 2.06 (3.4H, m), 2.06 – 2.18 (0.6H, m), 2.26 – 2.70 (4.9H, m), 2.73 – 2.82 (0.9H, m), 3.49 – 3.58 (1.0H, m), 3.71 – 3.79 (1.1H, m), 4.77 – 4.95 (1.1H, m), 5.00 – 5.06 (1.1H, m), 5.30 – 5.65 (3.4H, m); FAB-MS m/z 539 ($\text{M} + \text{H}$)⁺, 540M⁻, 537 ($\text{M} - \text{H}$)⁻.

化合物 B6-2

^1H -NMR 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm) : 0.87 (1H, d, $J=7\text{Hz}$), 0.942 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 0.944 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 0.98 (1H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.17 (3H, s), 1.20 – 1.70 (12H, m), 1.63 (3H, s), 2.05 – 2.13 (2H, m), 2.05 (3H, s), 2.49 – 2.57 (1H, m), 2.51 (2H, d, $J=4\text{Hz}$) 2.63 (1H, dd, $J=3, 8\text{Hz}$), 2.76 (1H, dt, $J=2, 6\text{Hz}$), 3.52 (1H, dt, $J=4, 8\text{Hz}$), 3.73 – 3.80 (1H, m), 5.02 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 5.03 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 5.50 – 5.55 (1H, m), 5.54 (1H, dd, $J=10, 15\text{Hz}$), 5.68 (1H, dd, $J=10, 15\text{Hz}$); FAB-MS m/z 539 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

[实施例 B7] (8E, 12E) -7-乙酰氧基-3, 6-二羟基-14-氧代-6, 10, 12-三甲基-十四烷-11-内酯 (化合物 B7)

化合物 B7



向 (8E, 12E, 14E) -7-乙酰氧基-3, 6, 21-三羟基-6, 10, 12, 16, 20-五甲基-18, 19-环氧二十三碳-8, 12, 14-三烯-11-内酯 (15mg、28 μmol) 的丙酮 2mL 溶液中, 加入四氧化锇 4%水溶液 (213 μL), 在室温搅拌 2 小时。向反应液中加入亚硫酸钠水溶液, 剧烈搅拌一会儿后, 加入乙酸乙

酯。有机层用饱和食盐水洗涤后、用无水硫酸镁干燥、减压下浓缩。

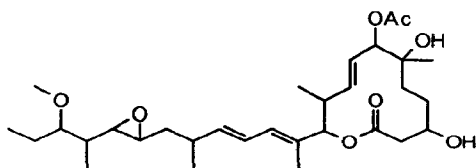
将所得残渣溶于四氢呋喃 1mL 中,向其中加入过碘酸钠水溶液(7.6mg 的 0.5mL 溶液),在室温搅拌 12 小时。将反应液用乙酸乙酯稀释后,用蒸馏水、饱和食盐水洗涤,用无水硫酸镁干燥、减压下浓缩。

将所得残渣用硅胶柱色谱(Kanto 硅胶 60N spherical, neutral, 40-100 μ m、洗脱液;乙酸乙酯~乙酸乙酯:甲醇=10:1)纯化,得到目标产物(1.2mg、11.6%),为无色油状物。

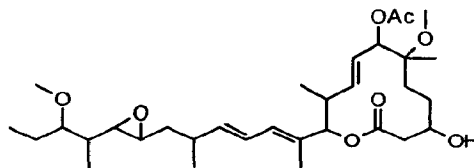
$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CD_3OD , 500MHz) δ (ppm): 0.95 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 1.20 (3H, s), 1.30-1.46 (2H, m), 1.54-1.72 (2H, m), 2.07 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.50-2.66 (4H, m), 3.76-3.86 (1H, m), 5.05 (1H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 5.07 (1H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 5.60 (1H, dd, 10.0, 15.0Hz), 5.76 (1H, dd, $J=10.0, 15.0\text{Hz}$), 6.02 (1H, d, 8.0Hz), 10.03 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$); ESI-MS m/z 391 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

[实施例 B8] (8E, 12E, 14E) -7-乙酰氧基-3, 6-二羟基-21-甲氧基-6, 10, 12, 16, 20-五甲基-18, 19-环氧二十三碳-8, 12, 14-三烯-11-内酯 (化合物 B8-1) 和 (8E, 12E, 14E) -7-乙酰氧基-3-羟基-6, 21-二甲氧基-6, 10, 12, 16, 20-五甲基-18, 19-环氧二十三碳-8, 12, 14-三烯-11-内酯 (化合物 B8-2) 和 (8E, 12E, 14E) -7-乙酰氧基-3, 6, 21-三甲氧基-6, 10, 12, 16, 20-五甲基-18, 19-环氧二十三碳-8, 12, 14-三烯-11-内酯 (化合物 B8-3) 和 (8E, 12E, 14E) -7-乙酰氧基-6, 21-二羟基-3-甲氧基-6, 10, 12, 16, 20-五甲基-18, 19-环氧二十三碳-8, 12, 14-三烯-11-内酯 (化合物 B8-4) 和 (8E, 12E, 14E) -7-乙酰氧基-3, 21-二羟基-6-甲氧基-6, 10, 12, 16, 20-五甲基-18, 19-环氧二十三碳-8, 12, 14-三烯-11-内酯 (化合物 B8-5) 和 (8E, 12E, 14E) -7-乙酰氧基-6-羟基-3, 21-二甲氧基-6, 10, 12, 16, 20-五甲基-18, 19-环氧二十三碳-8, 12, 14-三烯-11-内酯 (化合物 B8-6)

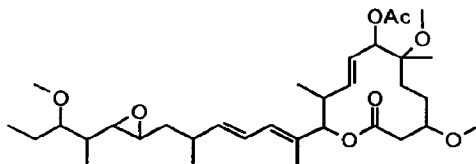
化合物 B8-1



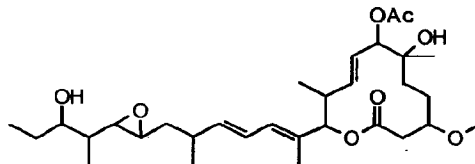
化合物 B8-2



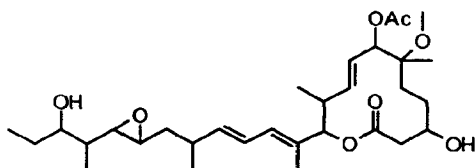
化合物 B8-3



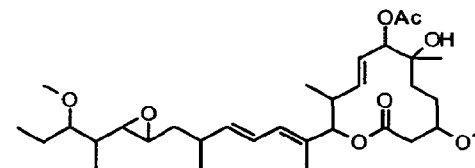
化合物 B8-4



化合物 B8-5



化合物 B8-6



向 (8E, 12E, 14E) -7-乙酰氧基-3, 6, 21-三羟基-6, 10, 12, 16, 20-五甲基-18, 19-环氧二十三碳-8, 12, 14-三烯-11-内酯 (30mg、56 μ mol)、和 (1, 8-双 (二甲基氨基) 萘 (43mg、202 μ mol) 的甲苯 1mL 溶液中, 加入三氟甲磺酸甲基酯 (28mg、168 μ mol), 在氮气氛围下在 60℃ 加热 20 小时。滤除生成的沉淀后, 滤液用乙酸乙酯稀释, 加入氯化铵水溶液, 剧烈搅拌 5 分钟。有机层用饱和碳酸氢钠水溶液, 饱和食盐水洗涤后, 用无水硫酸镁干燥、减压浓缩。将所得残渣用硅胶柱色谱 (Kanto 硅胶 60N spherical, neutral, 40-100 μ m、洗脱液; 己烷 : 乙酸乙酯=1 : 1-1 : 4)、和制备性 HPLC (YMC J'sphere ODS M-80, 20mm I.D. x 250mm、洗脱溶剂; 乙腈 : 水=20 : 80-100 : 00) 纯化, 分别得到标题化合物。

化合物 B8-1

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CD_3OD , 500MHz) δ (ppm) : 0.92 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 0.92 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 0.93 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.13 (3H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 1.23 (3H, s), 1.32-1.72 (9H, m) 1.79 (3H, s), 2.10 (3H, s), 2.46-2.66

(4H, m), 2, 68 (1H, dd, J=2.0, 8.0Hz), 2.77 (1H, dt, J=2.0, 6.0Hz), 3.17-3.24 (1H, m), 3.42 (3H, s), 3.76-3.88 (1H, m), 5.09 (2H, d, J=10.0Hz), 5.61 (1H, dd, J=10.0, 15.0Hz), 5.70 (1H, dd, J=8.5, 15.0Hz), 5.74 (1H, dd, J=10.0, 15.0Hz), 6.13 (1H, d, J=10.5Hz), 6.36 (1H, dd, J=10.5, 15.0Hz); ESI-MS m/z 551 (M+H)⁺、573 (M+Na)⁺.

化合物 B8-2

¹H-NMR 谱 (CD₃OD, 500MHz) δ (ppm) : 0.92 (6H, dJ=7.0Hz), 0.93 (3H, t, J=7.0Hz), 1.13 (3H, d, J=6.5Hz), 1.24 (3H, s), 1.32-1.72 (9H, m) 1.78 (3H, s), 2.10 (3H, s), 2.44-2.79 (6H, m), 3.17-3.24 (1H, m), 3.41 (3H, s), 3.42 (3H, s), 3.42-3.50 (1H, m), 4.99 (1H, d, J=11.0Hz), 5.07 (1H, d, 10.0Hz)、5.58 (1H, dd, J=10.0, 15.0Hz), 5.70 (1H, dd, J=8.5, 15.0Hz), 5.75 (1H, dd, J=9.5, 15.0Hz), 6.13 (1H, d, J=11.0Hz), 6.36 (1H, dd, J=11.0, 15.0Hz); ESI-MS m/z 565 (M+H)⁺、587 (M+Na)⁺.

化合物 B8-3

ESI-MS m/z 601 (M+Na)⁺.

化合物 B8-4

¹H-NMR 谱 (CD₃OD, 500MHz) δ (ppm) : 0.95 (3H, d, J=7.0Hz), 0.97 (3H, d, J=7.0Hz), 1.01 (3H, t, J=7.5Hz), 1.15 (3H, d, J=7.0Hz), 1.24-1.34 (1H, m), 1.26 (3H, s), 1.34-1.46 (2H, m), 1.47-1.64 (3H, m), 1.66-1.74 (2H, m), 1.74-1.84 (1H, m), 1.81 (3H, s), 2.13 (3H, s), 2.49 (1H, dd, J=3.0, 14.5Hz), 2.48-2.68 (2H, m), 2.73 (1H, dd, J=2.0, 8.5Hz), 2.75-2.82 (2H, m), 3.43 (3H, s), 3.45-3.52 (1H, m), 3.55-3.62 (1H, m), 5.02 (1H, d, J=10.5Hz), 5.09 (1H, d, J=9.5Hz), 5.61 (1H, dd, J=10.0, 15.0Hz), 5.73 (1H, dd, J=8.5, 15.0Hz), 5.77 (1H, dd, J=10.0, 15.0Hz), 6.16 (1H, d, J=11.0Hz), 6.39 (1H, dd,

J=11.0, 15.0Hz; ESI-MS m/z 573 (M+Na)⁺, 549 (M-H)⁻, 585 (M+Cl)⁻.

化合物 B8-5

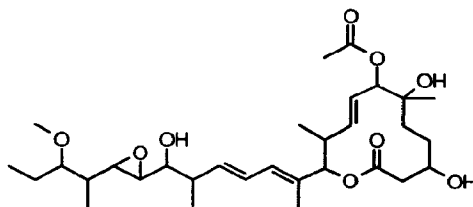
¹H-NMR 谱 (CD₃OD, 500MHz) δ (ppm): 0.94 (3H, d, J=6.5Hz), 0.97 (3H, d, J=7.0Hz), 1.01 (3H, t, J=7.5Hz), 1.15 (3H, d, J=6.5Hz), 1.22-1.33 (1H, m), 1.27 (3H, s), 1.46-1.74 (8H, m), 1.82 (3H, s), 2.11 (3H, s), 2.48-2.68 (4H, m), 2.73 (1H, d, J=8.0Hz), 2.79 (1H, t, J=6.0Hz), 3.39 (3H, s), 3.55-3.62 (1H, m), 3.85-3.92 (1H, m), 5.11 (1H, d, J=11.0Hz), 5.19 (1H, d, J=9.5Hz), 5.63 (1H, dd, J=10.0, 15.0Hz), 5.73 (1H, dd, J=8.5, 15.0Hz), 5.78 (1H, dd, J=10.0, 15.0Hz), 6.16 (1H, d, J=11.0Hz), 6.40 (1H, dd, J=11.0, 15.0Hz); ESI-MS m/z 573 (M+Na)⁺, 549 (M-H)⁻, 585 (M+Cl)⁻.

化合物 B8-6

¹H-NMR 谱 (CD₃OD, 500MHz) δ (ppm): 0.85-0.92 (9H, m), 1.09 (3H, d, J=7.0Hz), 1.20 (3H, s), 1.21-1.40 (3H, m), 1.42-1.54 (2H, m), 1.56-1.68 (3H, m), 1.68-1.76 (1H, m), 1.74 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.43 (1H, dd, J=8.0, 14.5Hz), 2.40-2.62 (2H, m), 2.64 (1H, dd, J=2.5, 7.5Hz), 2.68-2.75 (2H, m), 3.12-3.20 (1H, m), 3.37 (3H, s), 3.38 (3H, s), 3.38-3.46 (1H, m), 4.95 (1H, d, J=11.0Hz), 5.03 (1H, d, J=9.5Hz), 5.54 (1H, dd, J=9.5, 15.0Hz), 5.66 (1H, dd, J=8.0, 15.0Hz), 5.71 (1H, dd, J=10.0, 15.0Hz), 6.09 (1H, d, J=11.0Hz), 6.32 (1H, dd, J=11.0, 15.0Hz); ESI-MS m/z 565 (M+H)⁺, 587 (M+Na)⁺.

[实施例 B9] (8E, 12E, 14E) -7-乙酰氧基-3, 6, 17-三羟基-21-甲氧基-6, 10, 12, 16, 20-五甲基-18, 19-环氧二十三碳-8, 12, 14-三烯-11-内酯 (化合物 B9)

化合物 B9

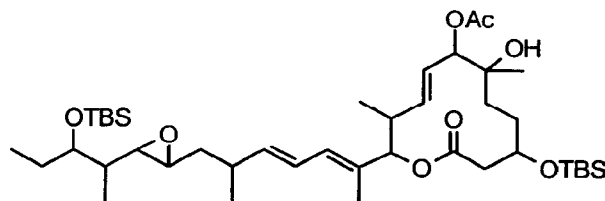


使用在实施例 A22 得到的 (8E, 12E, 14E) -7-乙酰氧基-3, 6, 17, 21-四羟基-6, 10, 12, 16, 20-五甲基-18, 19-环氧二十三碳-8, 12, 14-三烯-11-内酯 (2.3mg、4.2 μ mol), 用与实施例 B8 相同的方法进行羟基的甲基化, 得到标题化合物 (30 μ g)。

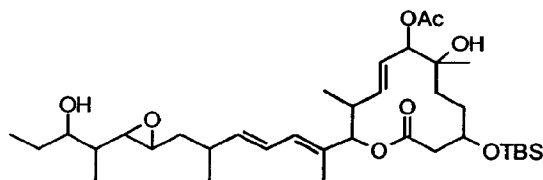
$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CDCl_3 , 500MHz): δ (ppm): 0.86-0.94 (9H, m), 1.16 (3H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 1.22 (3H, s), 1.22-1.74 (7H, m), 1.75 (3H, s), 2.10 (3H, s), 2.46-2.58 (3H, m), 2.63 (1H, dd, $J=3.5, 14.5\text{Hz}$), 2.82 (1H, dd, $J=2.0, 5.0\text{Hz}$), 2.91 (1H, dd, $J=2.0, 8.0\text{Hz}$), 3.18 (1H, dt, $J=4.0, 10.5\text{Hz}$), 3.29-3.35 (1H, m), 3.41 (3H, s), 3.72-3.80 (1H, m), 5.09 (1H, d, $J=9.5\text{Hz}$), 5.16 (1H, d, $J=11.0\text{Hz}$), 5.58-5.74 (3H, m), 6.09 (1H, d, $J=10.5\text{Hz}$), 6.32 (1H, dd, $J=11.0, 15.0\text{Hz}$); ESI-MS m/z 589 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$, 601 ($\text{M}+\text{Cl}$) $^-$.

[实施例 B10] (8E, 12E, 14E) -7-乙酰氧基-3, 21-双 (叔丁基二甲基甲硅烷氧基) -6-羟基-6, 10, 12, 16, 20-五甲基-18, 19-环氧二十三碳-8, 12, 14-三烯-11-内酯 (化合物 B10-1) 和 (8E, 12E, 14E) -7-乙酰氧基-3-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-6, 21-二羟基-6, 10, 12, 16, 20-五甲基-18, 19-环氧二十三碳-8, 12, 14-三烯-11-内酯 (化合物 B10-2) 和 (8E, 12E, 14E) -7-乙酰氧基-21- (叔丁基二甲基甲硅烷氧基) -3, 6-二羟基-6, 10, 12, 16, 20-五甲基-18, 19-环氧二十三碳-8, 12, 14-三烯-11-内酯 (化合物 B10-3)

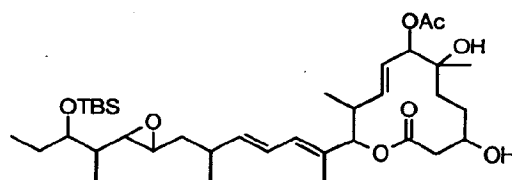
化合物 B10-1



化合物 B10-2



化合物 B10-3



(式中 TBS 是叔丁基二甲基甲硅烷基的缩写, 以下相同)

向 (8E, 12E, 14E) -7-乙酰氧基-3, 6, 21-三羟基-6, 10, 12, 16, 20-五甲基-18, 19-环氧二十三碳-8, 12, 14-三烯-11-内酯 (10mg、56 μ mol) 和咪唑 (4.2mg、61 μ mol) 的 N、N-二甲基甲酰胺 0.4mL 溶液中, 加入叔丁基氯二甲基硅烷的 N、N-二甲基甲酰胺 0.1mL 溶液, 在氮气氛围下, 在室温搅拌 12 小时。将反应液用乙酸乙酯稀释后, 用蒸馏水、食盐水洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 减压下浓缩。将所得残渣用硅胶柱色谱 (Kanto 硅胶 60N spherical, neutral, 40-100 μ m、洗脱液; 己烷: 乙酸乙酯=3:1~1:1) 纯化, 得到标题化合物 B10-1 (5.3mg、38%)、化合物 B10-2 (2.4mg、40%)、化合物 B10-3 (1.5mg、12%), 分别为无色油状物。

化合物 B10-1

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CD_3OD , 600MHz) δ (ppm): 0.12 (6H, s), 0.13 (3H, s), 0.14 (3H, s), 0.38 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.93 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.95 (9H, s), 0.96 (9H, s), 1.22 (3H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 1.26-1.33 (1H, m), 1.36-1.63 (6H, m), 1.67-1.75 (2H, m), 1.77 (3H, s), 2.11 (3H, s), 2.42 (1H, dd, $J=4.8, 15.0\text{Hz}$), 2.48-2.64

(3H, m), 2.66 (1H, dd, $J=3.0, 8.4\text{Hz}$), 2.77 (1H, dt, $J=2.4, 6.0\text{Hz}$), 3.75-3.80 (1H, m), 3.93-3.99 (1H, m), 4.94 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 5.07 (1H, d, $J=9.6\text{Hz}$), 5.61 (1H, dd, $J=9.6, 15.0\text{Hz}$), 5.68 (1H, dd, $J=8.4, 15.0\text{Hz}$), 5.75 (1H, dd, $J=9.6, 15.0\text{Hz}$), 6.14 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 6.36 (1H, dd, $J=10.8, 15.0\text{Hz}$); ESI-MS m/z 765 ($M+H$)⁺.

化合物 B10-2

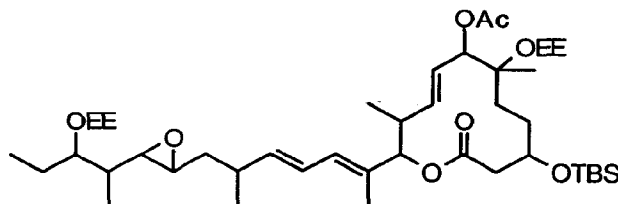
¹H-NMR 谱 (CD₃OD, 600MHz) δ (ppm): 0.13 (3H, s), 0.14 (3H, s), 0.93 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.94 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.96 (9H, s), 0.98 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.13 (3H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 1.13 (3H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 1.20-1.28 (1H, m), 1.34-1.76 (8H, m), 1.77 (3H, s), 2.10 (3H, s), 2.42 (1H, dd, $J=4.8, 13.8\text{Hz}$), 2.47-2.65 (3H, m), 2.70 (1H, dd, $J=2.4, 8.4\text{Hz}$), 2.77 (1H, dt, $J=2.4, 6.0\text{Hz}$), 3.53-3.58 (1H, m), 3.93-4.00 (1H, m), 4.94 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 5.07 (1H, d, $J=9.6\text{Hz}$), 5.61 (1H, dd, $J=9.6, 15.0\text{Hz}$), 5.71 (1H, dd, $J=8.4, 15.0\text{Hz}$), 5.74 (1H, dd, $J=9.6, 15.0\text{Hz}$), 6.15 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 6.36 (1H, dd, $J=10.8, 15.0\text{Hz}$); ESI-MS m/z 651 ($M+H$)⁺, 673 ($M+Na$)⁺.

化合物 B10-3

¹H-NMR 谱 (CD₃OD, 600MHz) δ (ppm): 0.12 (6H, s), 0.86 (3H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 0.92 (9H, s), 0.95 (3H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 1.12 (3H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 1.23 (3H, s), 1.26-1.74 (9H, m), 1.78 (3H, s), 2.10 (3H, s), 2.44-2.68 (4H, m), 2.66 (1H, dd, $J=2.4, 8.4\text{Hz}$), 2.77 (1H, dt, $J=2.4, 6.0\text{Hz}$), 3.75-3.85 (2H, m), 5.08 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 5.09 (1H, d, $J=9.6\text{Hz}$), 5.61 (1H, dd, $J=9.6, 15.0\text{Hz}$), 5.68 (1H, dd, $J=8.4, 15.0\text{Hz}$), 5.74 (1H, dd, $J=9.6, 15.0\text{Hz}$), 6.13 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 6.36 (1H, dd, $J=10.8, 15.0\text{Hz}$); ESI-MS m/z 651 ($M+H$)⁺, 673 ($M+Na$)⁺.

[实施例 B11] (8E, 12E, 14E) -7-乙酰氧基-6, 21-双 (1-乙氧基乙氧基) -3- (叔丁基二甲基甲硅烷氧基) -6, 10, 12, 16, 20-五甲基-18, 19-环氧二十三碳-8, 12, 14-三烯-11-内酯 (化合物 B11)

化合物 B11



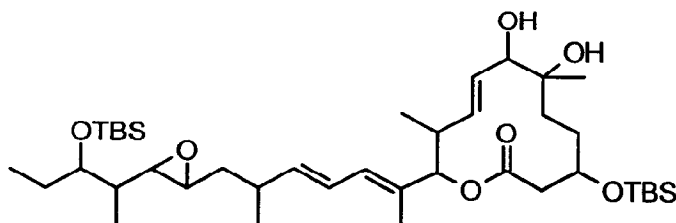
(式中 EE 是 1-乙氧基乙基的缩写 以下相同)

向实施例 B10 得到的 (8E, 12E, 14E) -7-乙酰氧基-3- (叔丁基二甲基甲硅烷氧基) -6, 21-二羟基-6, 10, 12, 16, 20-五甲基-18, 19-环氧二十三碳-8, 12, 14-三烯-11-内酯 (44mg、67 μ mol)、乙基乙烯基醚 (98mg、1.35mmol) 的二氯甲烷 (3mL) 溶液中加入对甲苯磺酸吡啶盐 (1.8mg、7 μ mol)，在室温搅拌 18 小时。将反应液用乙酸乙酯稀释，用蒸馏水、饱和食盐水洗涤后，用无水硫酸镁干燥、减压下浓缩。所得残渣用硅胶柱色谱 (Kanto 硅胶 60N, 40-50 μ m; 乙酸乙酯-己烷, 1:4 \rightarrow 1:2) 纯化，得到标题化合物 (35mg、66%)，为无色油状物。

ESI-MS m/z 817 ($M+Na$)⁺.

[实施例 B12] (8E, 12E, 14E) -3, 21-双 (叔丁基二甲基甲硅烷氧基) -6, 7-二羟基-6, 10, 12, 16, 20-五甲基-18, 19-环氧二十三碳-8, 12, 14-三烯-11-内酯 (化合物 B12)

化合物 B12

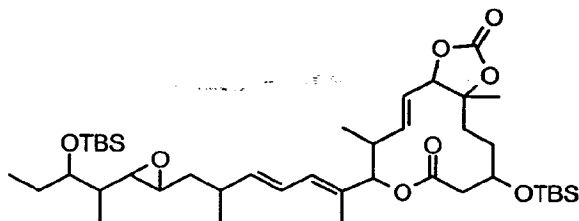


向实施例 B11 得到的 (8E, 12E, 14E) -7-乙酰氧基-3, 21-双 (叔丁基二甲基甲硅烷氧基) -6-羟基-6, 10, 12, 16, 20-五甲基-18, 19-环氧二十三碳-8, 12, 14-三烯-11-内酯 (220mg、0.29mmol) 的甲醇 15mL 溶液中, 加入碳酸钾 (48mg、0.35mmol)、在室温搅拌 15 小时。加入乙酸 (40 μ L、0.69mmol) 后, 将反应液在减压下浓缩。将残渣溶于乙酸乙酯, 用饱和碳酸氢钠水溶液、饱和食盐水洗涤, 用无水硫酸镁干燥后, 减压下浓缩干燥, 得到标题化合物 (0.2g、95%), 为无色无定形。

ESI-MS m/z 762 ($M+K$)⁺.

[实施例 B13] (8E, 12E, 14E) -3, 21-双 (叔丁基二甲基甲硅烷氧基) -6, 7-羧基二氧-6, 10, 12, 16, 20-五甲基-18, 19-环氧二十三碳-8, 12, 14-三烯-11-内酯 (化合物 B13)

化合物 B13

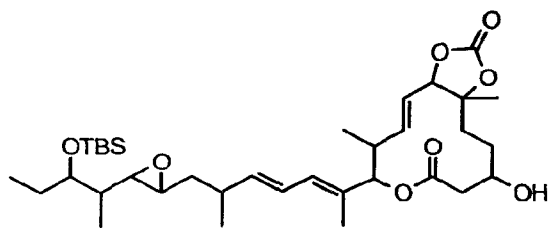


将实施例 B12 得到的 (8E, 12E, 14E) -3, 21-双 (叔丁基二甲基甲硅烷氧基) -6, 7-二羟基-6, 10, 12, 16, 20-五甲基-18, 19-环氧二十三碳-8, 12, 14-三烯-11-内酯 (15mg、20 μ mol) 和 N, N'-羧基二咪唑 (20mg、120 μ mol) 溶解于四氢呋喃 0.5mL 中, 在 60℃搅拌 1 小时。将反应液用乙酸乙酯稀释后, 用饱和食盐水洗涤, 用无水硫酸镁干燥、减压下浓缩。

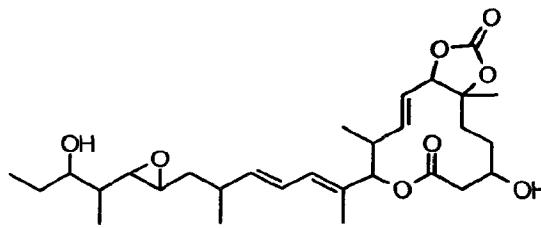
所得残渣用硅胶柱色谱 (Kanto 硅胶 60N spherical, neutral, 40-100 μm 、洗脱液; 己烷: 乙酸乙酯=6:1) 纯化, 得到标题化合物 (15.4mg、86%) 为无色油状物。

[实施例 B14] (8E, 12E, 14E) -21- (叔丁基二甲基甲硅烷氧基) -6, 7-羧基二氧-3-羟基-6, 10, 12, 16, 20-五甲基-18, 19-环氧二十三碳-8, 12, 14-三烯-11-内酯 (化合物 B14-1) 和 (8E, 12E, 14E) -6, 7-羧基二氧-3, 21-二羟基-6, 10, 12, 16, 20-五甲基-18, 19-环氧二十三碳-8, 12, 14-三烯-11-内酯 (化合物 B14-2)

化合物 B14-1



化合物 B14-2



向实施例 B13 所得 (8E, 12E, 14E) -3, 21-双 (叔丁基二甲基甲硅烷氧基) -6, 7-羧基二氧-6, 10, 12, 16, 20-五甲基-18, 19-环氧二十三碳-8, 12, 14-三烯-11-内酯 (9mg、12 μmol) 的四氢呋喃 2.5mL 溶液中, 加入 1.0M 四丁基氟化铵的四氢呋喃溶液 (240 μL 、240 μmol), 在室温搅拌 20 小时。向反应液中加入乙酸 (14 μL 、240 μmol), 用乙酸乙酯稀释后, 用蒸馏水、食盐水洗涤, 用无水硫酸镁干燥、减压下浓缩。所得残渣用薄层色谱 (MERCK 硅胶 60 F254, 0.2mm, 展开液; 己烷: 乙酸乙酯=2:3) 纯化, 分别得到标题化合物, 无色油状物 B14-1 (4.3mg、56%) 和白色粉末 B14-2 (0.92mg、15%)。

化合物 B14-1

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CD_3OD , 500MHz) δ (ppm): 0.08 (6H, m), 0.08 (6H, s), 0.83 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 0.86 (3H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 0.91 (3H, d, $J=7.3\text{Hz}$),

0.92 (9H, s), 1.08 (3H, d, J=7.0Hz), 1.22-1.58 (10H, m), 1.66 (1H, dt, J=5.5, 14.0Hz), 1.75 (3H, s), 1.84 (1H, t, J=12.0Hz), 2.07 (1H, dt, J=7.5, 8.0Hz), 2.30 (1H, dd, J=9.5, 10.5Hz), 2.42-2.54 (1H, m), 2.60-2.76 (4H, m), 3.71-3.76 (1H, m), 3.88-3.96 (1H, m), 4.80 (1H, 被 CD₃OH 覆盖), 4.95 (1H, d, J=11.0Hz), 5.65 (1H, dd, J=8.5, 15.0Hz), 5.69 (1H, dd, J=10.0, 15.0Hz), 5.77 (1H, dd, J=10.0, 15.0Hz), 6.09 (1H, d, J=10.5Hz), 6.32 (1H, dd, J=11.0, 15.0Hz); ESI-MS m/z 657 (M+Na)⁺.

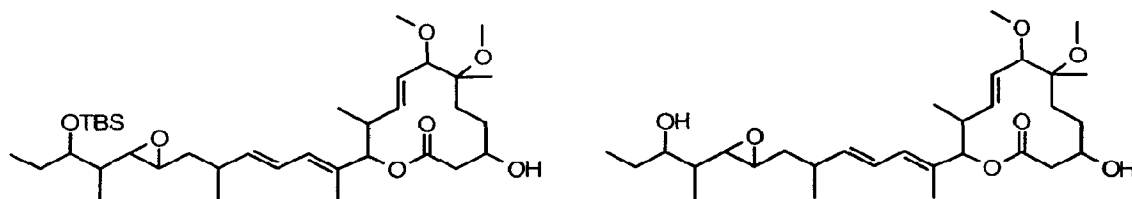
化合物 B14-2

¹H-NMR 谱 (CD₃OD, 500MHz) δ (ppm): 0.90 (3H, d, J=7.0Hz), 0.91 (3H, d, J=6.5Hz), 0.94 (3H, t, J=7.5Hz), 1.09 (3H, d, J=6.5Hz), 1.06-1.21 (1H, m), 1.21-1.51 (8H, m), 1.64 (1H, dt, J=13.5, 5.5Hz), 1.75 (3H, s), 1.85 (1H, t, J=11.0Hz), 2.07 (1H, dt, J=7.5, 13.0Hz), 2.30 (1H, dd, J=10.0, 15.0Hz), 2.42-2.54 (1H, m), 2.64-2.76 (4H, m), 3.49-3.55 (1H, m), 3.88-3.95 (1H, m), 4.80 (1H, d, J=8.5Hz), 4.95 (1H, d, J=11.0Hz), 5.67 (1H, dd, J=8.5, 15.0Hz), 5.68 (1H, dd, J=9.0, 15.0Hz), 5.76 (1H, dd, J=9.0, 15.0Hz), 6.10 (1H, d, J=11.0Hz), 6.32 (1H, dd, J=11.0, 15.0Hz); ESI-MS m/z 543 (M+Na)⁺.

[实施例 B15] (8E, 12E, 14E)-21-(叔丁基二甲基)甲硅烷氧基-3-羟基-6, 7-二甲氧基-6, 10, 12, 16, 20-五甲基-18, 19-环氧二十三碳-8, 12, 14-三烯-11-内酯 (化合物 B15-1) 和 (8E, 12E, 14E)-3, 21-二羟基-6, 7-二甲氧基-6, 10, 12, 16, 20-五甲基-18, 19-环氧二十三碳-8, 12, 14-三烯-11-内酯 (化合物 B15-2)

化合物 B15-1

化合物 B15-2



使用实施例 B12 得到的 (8E, 12E, 14E) -3, 21-双 (叔丁基二甲基甲硅烷氧基) -6, 7-二羟基-6, 10, 12, 16, 20-五甲基-18, 19-环氧二十三碳-8, 12, 14-三烯-11-内酯 (20mg、28 μ mol), 用与实施例 B8 相同的方法进行羟基的甲基化后, 用实施例 B14 相同的方法进行脱保护, 得到标题化合物 B15-1 (8.4mg、40%)、化合物 B15-2 (8.6mg、42%), 分别为无色油状物。

化合物 B15-1

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CD_3OD , 500MHz) δ (ppm) : 0.08 (6H, s), 0.83 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 0.87 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 0.92 (9H, s), 0.94 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 1.24-1.62 (12H, m), 1.29 (3H, s), 1.76 (3H, s), 2.44-2.68 (5H, m), 2.73 (1H, dt, $J=2.0, 6.0\text{Hz}$), 3.23 (3H, s), 3.27 (3H, s), 3.71-3.76 (1H, m), 4.78-4.82 (1H 被 CD_3OH 覆盖), 5.07 (1H, d, $J=10.5\text{Hz}$), 5.45 (1H, dd, $J=10.0, 15.0\text{Hz}$), 5.58 (1H, dd, $J=9.5, 15.0\text{Hz}$), 5.64 (1H, dd, $J=8.5, 15.0\text{Hz}$), 6.09 (1H, d, $J=11.0\text{Hz}$), 6.33 (1H, dd, $J=11.0, 15.0\text{Hz}$) .

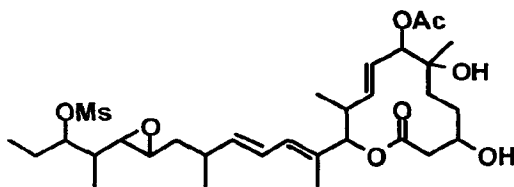
化合物 B15-2

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CD_3OD , 500MHz) δ (ppm) : 0.91 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 0.94 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 0.95 (3H, d, 6.5Hz), 1.09 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 1.11-1.26 (1H, m), 1.26-1.68 (8H, m), 1.29 (3H, s), 1.76 (3H, s), 2.44-2.56 (3H, m), 2.58-2.68 (2H, m), 2.73 (1H, dt, $J=2.0, 6.0\text{Hz}$), 3.23 (3H, s), 3.27 (3H, s), 3.48-3.55 (1H, m), 3.76-3.84 (1H 被 CD_3OH 覆盖), 5.07 (1H, d, $J=11.0\text{Hz}$), 5.45 (1H, dd, $J=10.0, 15.0\text{Hz}$),

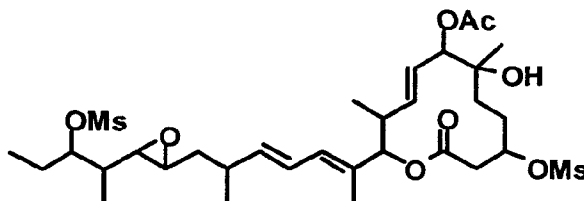
5.59 (1H, dd, $J=10.0, 15.0\text{Hz}$), 5.67 (1H, dd, $J=8.5, 15.0\text{Hz}$), 6.09 (1H, d, $J=11.0$), 6.33 (1H, dd, $J=11.0, 15.0\text{Hz}$); ESI-MS m/z 545 ($M+\text{Na}$)⁺.

[实施例 B16] (8E, 12E, 14E) - 7 - 乙酰氧基 - 3, 6 - 二羟基 - 21 - 甲磺酰基氧 - 6, 10, 12, 16, 20 - 五甲基 - 18, 19 - 环氧二十三碳 - 8, 12, 14 - 三烯 - 11 - 内酯 (化合物 B16-1) 和 (8E, 12E, 14E) - 7 - 乙酰氧基 - 6 - 羟基 - 3, 21 - 二甲磺酰基氧 - 6, 10, 12, 16, 20 - 五甲基 - 18, 19 - 环氧二十三碳 - 8, 12, 14 - 三烯 - 11 - 内酯 (化合物 B16-2)

化合物 B16-1



化合物 B16-2



在冰冷却下, 向 (8E, 12E, 14E) - 7 - 乙酰氧基 - 3, 6, 21 - 三羟基 - 6, 10, 12, 16, 20 - 五甲基 - 18, 19 - 环氧二十三碳 - 8, 12, 14 - 三烯 - 11 - 内酯 (56.3mg, 104.9 μmol) 的二氯甲烷 (1.0mL) 溶液中加入二甲基氨基吡啶 (39.6mg, 324.1 μmol)。搅拌约 30 分钟后, 加入甲磺酰基氯 (12.5 μL , 161.5 μmol), 升温至室温。搅拌 3 小时后, 用乙酸乙酯 (10mL) 稀释, 用纯化水 (2mL) 洗涤 2 次, 并用饱和食盐水 (2mL) 洗涤。用无水硫酸钠干燥所得有机层, 过滤后浓缩, 将所得粗产物用薄层色谱 (MERCK 硅胶 60 F254, 0.5mm、展开液; 乙酸乙酯) 纯化, 得到标题化合物 B16-2 (22.1mg, 31.9 μmol , 30.4 %) 和化合物 B16-1 (22.5mg, 36.6 μmol , 34.9%), 分别为无色油状物。

化合物 B16-1

¹H - NMR 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.87 (1H, d, $J=7\text{Hz}$), 0.94 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 0.96 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.07 (3H, d, $J=7\text{Hz}$),

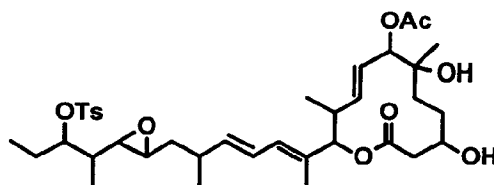
1.18 (3H, s), 1.33 – 1.40 (2H, m), 1.51 – 1.71 (5H, m), 1.52 – 1.89 (2H, m), 1.74 (3H, d, $J=1.1\text{Hz}$), 2.05 (3H, s), 2.43 – 2.60 (2H, m), 2.51 (1H, d, $J=4\text{Hz}$), 2.67 (1H, dd, $J=2, 8\text{Hz}$), 2.78 (1H, dt, $J=2, 6\text{Hz}$), 3.08 (3H, s), 3.74 – 3.81 (1H, m), 4.68 (1H, dt, $J=4, 7\text{Hz}$), 5.02 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 5.04 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 5.56 (1H, dd, $J=10, 15\text{Hz}$), 5.65 (1H, dd, $J=9, 16\text{Hz}$), 5.69 (1H, dd, $J=10, 15\text{Hz}$), 6.09 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 6.32 (1H, dd, $J=11, 15\text{Hz}$); FAB – MS m/z 637 ($M+Na$)⁺.

化合物 B16-2

¹H – NMR 谱 (CD₃OD, 400MHz) δ (ppm): 0.88 (1H, d, $J=7\text{Hz}$), 0.94 (3H, t, $J=8\text{Hz}$), 0.96 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.08 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.19 (3H, s), 1.40 – 1.70 (2H, m), 1.70 – 1.89 (5H, m), 1.75 (3H, d, $J=1.1\text{Hz}$), 2.06 (3H, s), 2.42 – 2.52 (1H, m), 2.53 – 2.62 (1H, m), 2.64 – 2.73 (2H, m), 2.78 (1H, dd, $J=2, 6\text{Hz}$), 2.83 (1H, dd, $J=4, 15\text{Hz}$), 3.08 (3H, s), 3.12 (3H, s), 4.67 (1H, dt, $J=4, 7\text{Hz}$), 4.68 – 4.75 (1H, m), 5.02 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 5.03 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 5.58 (1H, dd, $J=10, 15\text{Hz}$), 5.67 (1H, dd, $J=8, 16\text{Hz}$), 5.71 (1H, dd, $J=10, 15\text{Hz}$), 6.10 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 6.33 (1H, dd, $J=10, 15\text{Hz}$); FAB – MS m/z 715 ($M+Na$)⁺.

[实施例 B17] (8E, 12E, 14E) – 7 – 乙酰氧基 – 3, 6 – 二羟基 – 21 – (甲苯 – 4 – 磺酰氧) – 6, 10, 12, 16, 20 – 五甲基 – 18, 19 – 环氧二十三碳 – 8, 12, 14 – 三烯 – 11 – 内酯 (化合物 B17)

化合物 B17

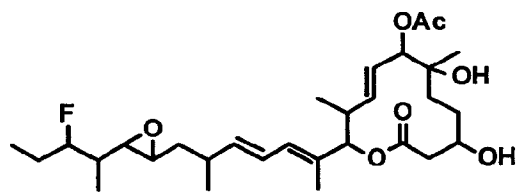


将 (8E, 12E, 14E) - 7 - 乙酰氧基 - 3, 6, 21 - 三羟基 - 6, 10, 12, 16, 20 - 五甲基 - 18, 19 - 环氧二十三碳 - 8, 12, 14 - 三烯 - 11 - 内酯 (52.3mg, 97.4 μ mol) 的二氯甲烷 (1.0mL) 溶液用冰冷却, 加入二甲基氨基吡啶 (37.4mg, 306.1 μ mol)。搅拌约 30 分钟后, 加入对甲苯磺酰氯 (28.6mg, 150.0 μ mol), 升温至室温。搅拌 4 小时后, 用乙酸乙酯 (10mL) 稀释, 用纯化水 (2mL) 洗涤 2 次, 并用饱和食盐水 (2mL) 洗涤。用无水硫酸钠干燥所得有机层, 过滤后浓缩。将粗产物用中压柱子 (甲苯: 丙酮=10:1, MERCK Lobar, LiChroprepSi60, 4mL/min) 和薄层色谱 (MERCK 硅胶 60 F254, 0.5mm、展开液; 乙酸乙酯) 纯化, 得到标题化合物 (8.8mg, 12.7 μ mol, 13.0%), 为无色油状物。

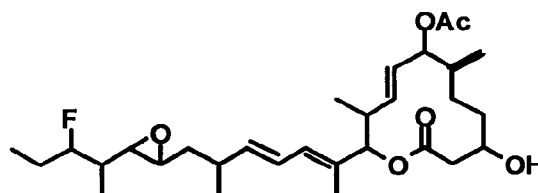
^1H -NMR 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.80 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 0.83 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 0.85 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.04 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.18 (3H, s), 1.20 - 1.40 (4H, m), 1.50 - 1.72 (5H, m), 1.72 (3H, d, $J=1.1\text{Hz}$), 2.06 (3H, s), 2.25 (1H, dd, $J=2, 8\text{Hz}$), 2.35 - 2.45 (1H, m), 2.44 (3H, s), 2.52 (2H, d, $J=3\text{Hz}$), 2.52 - 2.60 (1H, m), 2.66 (1H, dt, $J=2, 6\text{Hz}$), 3.75 - 3.81 (1H, m), 4.64 (1H, dt, $J=4, 6\text{Hz}$), 5.02 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 5.04 (1H, d, $J=7\text{Hz}$), 5.555 (1H, dd, $J=8, 15\text{Hz}$), 5.558 (1H, dd, $J=10, 15\text{Hz}$), 5.69 (1H, dd, $J=10, 15\text{Hz}$), 6.05 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 6.28 (1H, dd, $J=11, 15\text{Hz}$), 7.42 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.79 (1H, d, $J=8\text{Hz}$); FAB-MS m/z 713 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺.

[实施例 B18] (8E, 12E, 14E) - 7 - 乙酰氧基 - 21 - 氟 - 3, 6 - 二羟基 - 6, 10, 12, 16, 20 - 五甲基 - 18, 19 - 环氧二十三碳 - 8, 12, 14 - 三烯 - 11 - 内酯 (化合物 B18-1) 和 (8E, 12E, 14E) - 7 - 乙酰氧基 - 21 - 氟 - 3 - 羟基 - 6 - 甲叉 - 10, 12, 16, 20 - 四甲基 - 18, 19 - 环氧二十三碳 - 8, 12, 14 - 三烯 - 11 - 内酯 (化合物 B18-2) 和 (8E, 12E, 14E) - 7 - 乙酰氧基 - 6 - 氟 - 3, 21 - 二羟基 - 6, 10, 12, 16, 20 - 五甲基 - 18, 19 - 环氧二十三碳 - 8, 12, 14 - 三烯 - 11 - 内酯和 (8E, 12E, 14E)

-7-乙酰氧基-20-氟-3,6-二羟基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳-8,12,14-三烯-11-内酯 (化合物 B18-3) 和 (8E, 12E, 14E) -7-乙酰氧基-6,21-二氟-3-羟基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳-8,12,14-三烯-11-内酯 (化合物 B18-4) 和 (8E, 12E, 14E) -7-乙酰氧基-6,20-二氟-3-羟基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳-8,12,14-三烯-11-内酯 (化合物 B18-5)



化合物 B18-1

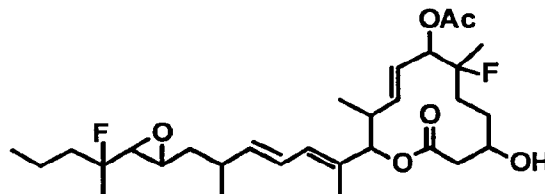
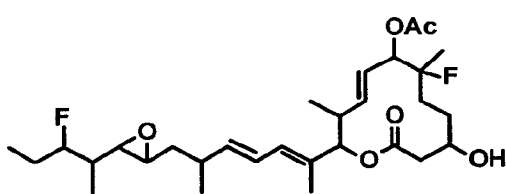


化合物 B18-2

化合物 B18-3



化合物 B18-4



化合物 B18-5

将 (8E, 12E, 14E) -7-乙酰氧基-3-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-6,21-二羟基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-环氧二十三碳-8,12,14-三烯-11-内酯 (48.3mg, 74.2 μ mol) 的二氟甲烷 (0.5mL) 溶

液冷却至 -35°C ，加入 DAST ($15.0\ \mu\text{L}$, $113.5\ \mu\text{mol}$)。30 分后进一步加入 DAST ($10.0\ \mu\text{L}$, $75.7\ \mu\text{mol}$)，搅拌 15 分钟。将反应混合液用二氯甲烷 (4mL) 稀释，加入饱和碳酸氢钠水溶液 (1mL)，升温至室温。将该有机层用饱和碳酸氢钠水溶液 (1mL) 和饱和食盐水 (1mL) 洗涤。用无水硫酸钠干燥所得有机层，过滤后浓缩。将所得粗产物用薄层色谱 (MERCK 硅胶 60 F254, 0.5mm 、展开液；己烷：乙酸乙酯=4：1) 纯化，作为混合物得到 9.4mg 和 7.2mg 。将其分别在下述条件分离。将所得 9.4mg 溶于四氢呋喃 (0.1mL)，加入纯化水 (0.2mL) 和乙酸 (0.3mL)。搅拌一整夜，用乙酸乙酯 (20mL) 稀释，用饱和碳酸氢钠水溶液 (2mL)、纯化水 (2mL) 和饱和食盐水 (2mL) 洗涤。用无水硫酸钠干燥所得有机层，过滤后浓缩。将所得粗产物用制备性 HPLC (SHISEIDO Capcell pak C18, $10\text{mmI.D.} \times 250\ \text{mm}$, 乙腈：水=60：40, 4.0mL/min) 纯化，得到化合物 B18-2 (0.91mg , $1.8\ \mu\text{mol}$, 2.4% (2 步))、化合物 B18-4 (2.34mg , $4.3\ \mu\text{mol}$, 5.8 % (2 步)) 和化合物 B18-5 (1.33mg , $2.5\ \mu\text{mol}$, 3.4% (2 步))，分别为无色油状物。另外，将所得 7.2mg 溶于四氢呋喃 (0.1mL)，加入纯化水 ($0.1\ \text{mL}$) 和乙酸 (0.3mL)。搅拌一整夜后，用乙酸乙酯 (20mL) 稀释，用纯化水 (2mL) 洗涤 2 次，并用饱和食盐水 (2mL) 洗涤。用无水硫酸钠干燥所得有机层，过滤后浓缩。将所得粗产物用制备性 HPLC (SHISEIDO Capcell pak C18, $10\text{mmI.D.} \times 250\text{mm}$, 乙腈：水=50：50, 4.0mL/min) 纯化，得到化合物 B18-1 (1.20mg , $2.2\ \mu\text{mol}$, 3.0% (2 步)) 和化合物 B18-3 (混合物) (1.37mg , $2.5\ \mu\text{mol}$, 3.4% (2 步))，分别为无色油状物。

化合物 B18-1

^1H -NMR 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm) : 0.87 (1H , d, $J=7\text{Hz}$), 0.94 (3H , d, $J=7\text{Hz}$), 0.97 (3H , t, $J=7\text{Hz}$), 1.07 (3H , d, $J=7\text{Hz}$), 1.18 (3H , s), $1.31 - 1.79$ (9H , m), 1.73 (3H , d, $J=0.7\text{Hz}$), 2.05 (3H , s), $2.41 - 2.61$ (2H , m), 2.51 (1H , d, $J=4\text{Hz}$), $2.66 - 2.72$ (2H , m), $3.74 - 3.81$ (1H , m), 4.31 (1H , ddd, $J=4, 8, 48\text{Hz}$), 5.03 (1H , d,

J=11Hz), 5.04 (1H, d, J=10Hz), 5.56 (1H, dd, J=10, 15Hz), 5.64 (1H, dd, J=8, 15Hz), 5.69 (1H, dd, J=10, 15Hz), 6.08 (1H, d, J=11Hz), 6.32 (1H, dd, J=11, 15Hz); FAB-MS m/z 561 (M+Na)⁺.

化合物 B18-2

¹H-NMR 谱 (CD₃OD, 400MHz) δ (ppm): 0.73 - 0.96 (8.0H, m), 1.05 - 1.10 (3.3H, m), 1.15 - 1.70 (13H, m), 1.72 - 1.75 (3.3H, m), 2.03 - 2.07 (3.1H, m), 2.43 - 2.91 (5.1H, m), 3.48 - 3.53 (0.2H, m), 3.73 - 3.80 (1.0H, m), 5.00 - 5.08 (1.7H, m), 5.36 - 5.76 (3.3H, m), 6.08 - 6.12 (1.0H, m), 6.28 - 6.38 (1.0H, m); FAB-MS m/z 539 (M+H)⁺.

化合物 B18-3

¹H-NMR 谱 (CD₃OD, 400MHz) δ (ppm): 0.86 (1H, d, J=7Hz), 0.94 (3H, d, J=7Hz), 0.97 (3H, t, J=8Hz), 1.07 (3H, d, J=7Hz), 1.30 - 1.77 (7H, m), 1.72 (3H, d, J=1.1Hz), 2.01 (3H, s), 2.14 (1H, dd, J=11, 13Hz), 2.31 - 2.38 (1H, m), 2.42 - 2.59 (3H, m), 2.66 - 2.72 (3H, m), 3.80 - 3.87 (1H, m), 4.31 (1H, ddd, J=4, 9, 48Hz), 4.93 (1H, d, J=11Hz), 5.03 (1H, s), 5.17 (1H, s), 5.28 (1H, d, J=9Hz), 5.41 - 5.52 (2H, m), 5.64 (1H, dd, J=8, 15Hz), 6.07 (1H, d, J=11Hz), 6.31 (1H, dd, J=10, 15Hz); FAB-MS m/z 543 (M+Na)⁺.

化合物 B18-4

¹H-NMR 谱 (CD₃OD, 400MHz) δ (ppm): 0.88 (1H, d, J=7Hz), 0.94 (3H, d, J=7Hz), 0.97 (3H, t, J=8Hz), 1.07 (3H, d, J=7Hz), 1.44 (3H, d, J=22Hz), 1.21 - 1.85 (9H, m), 1.73 (3H, d, J=1.1Hz), 2.03 (3H, s), 2.41 - 2.63 (2H, m), 2.49 (2H, d, J=4Hz), 2.67 - 2.72

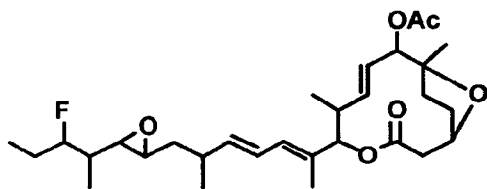
(2H, m), 3.73 – 3.80 (1H, m), 4.31 (1H, ddd, J=4, 9, 48Hz), 5.03 (1H, d, J=11Hz), 5.36 – 5.50 (2H, m), 5.65 (1H, dd, J=8, 15Hz), 5.72 (1H, dd, J=10, 14Hz), 6.09 (1H, d, J=12Hz), 6.31 (1H, dd, J=11, 15Hz); FAB – MS m/z 563 ($M+Na$)⁺.

化合物 B18-5

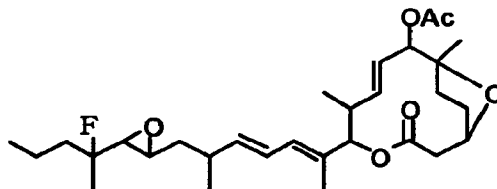
¹H – NMR 谱 (CD₃OD, 400MHz) δ (ppm): 0.87 (1H, d, J=7Hz), 0.94 (3H, t, J=7Hz), 1.08 (3H, d, J=7Hz), 1.20 (3H, d, J=22Hz), 1.37 – 1.70 (9H, m), 1.44 (3H, d, J=22Hz), 1.73 (3H, d, J=0.7Hz), 1.74 – 1.85 (1H, m), 2.03 (3H, s), 2.41 – 2.51 (1H, m), 2.49 (2H, d, J=4Hz), 2.52 – 2.62 (1H, m), 2.83 (1H, dd, J=2, 16Hz), 2.89 (1H, dt, J=2, 6Hz), 3.72 – 3.80 (1H, m), 5.03 (1H, d, J=11Hz), 5.36 – 5.50 (2H, m), 5.66 (1H, dd, J=8, 15Hz), 5.71 (1H, dd, J=10, 14Hz), 6.10 (1H, d, J=11Hz), 6.32 (1H, dd, J=11, 15Hz); FAB – MS m/z 563 ($M+Na$)⁺.

[实施例 B19] (8E, 12E, 14E) – 7 – 乙酰氧基 – 21 – 氟 – 6, 10, 12, 16, 20 – 五甲基 – 3, 6, 18, 19 – 二环氧二十三碳 – 8, 12, 14 – 三烯 – 11 – 内酯 (化合物 B19-1) 和 (8E, 12E, 14E) – 7 – 乙酰氧基 – 20 – 氟 – 6, 10, 12, 16, 20 – 五甲基 – 3, 6, 18, 19 – 二环氧二十三碳 – 8, 12, 14 – 三烯 – 11 – 内酯 (化合物 B19-2) 和 (8E, 12E, 14E, 21E) – 7 – 乙酰氧基 – 6, 10, 12, 16, 20 – 五甲基 – 3, 6, 18, 19 – 二环氧二十三碳 – 8, 12, 14, 21 – 四烯 – 11 – 内酯 (化合物 B19-3)

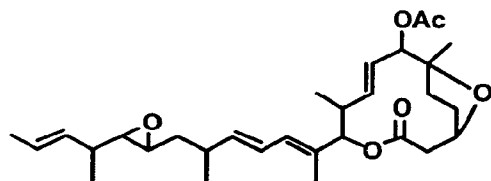
化合物 B19-1



化合物 B19-2



化合物 B19-3



将 (8E, 12E, 14E) - 7 - 乙酰氧基 - 3, 6, 21 - 三羟基 - 6, 10, 12, 16, 20 - 五甲基 - 18, 19 - 环氧二十三碳 - 8, 12, 14 - 三烯 - 11 - 内酯 (10.2mg, 19.0 μ mol) 溶解于二氯甲烷 (0.3mL) 中, 冷却至 -30℃ 后, 滴入 DAST (15 μ L, 113.5 μ mol)。搅拌 30 分钟后, 用二氯甲烷 (4mL) 稀释, 用 5% 碳酸氢钠水溶液、水、饱和食盐水洗涤。所得有机层用无水硫酸钠干燥并浓缩。所得粗产物用制备性 HPLC (SHISEIDO Capcell pak C18, 10mmI.D. x 250mm, 乙腈 : 水 = 60 : 40, 4.0mL/min) 纯化, 得到标题化合物 B19-1 (2.0mg, 3.6 μ mol, 19.1%)、化合物 B19-2 (1.1mg, 1.9 μ mol, 10.3%) 和化合物 B19-3 (0.9mg, 1.7 μ mol, 9.1%), 分别为无色油状物。

化合物 B19-1

^1H -NMR 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.91 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 0.95 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 0.97 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.07 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.13 (3H, s), 1.38 - 1.79 (7H, m), 1.75 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.11 - 2.23 (1H, m), 2.23 (1H, dd, $J=3, 13\text{Hz}$), 2.31 - 2.52 (3H, m), 2.56 (1H, dd, $J=3, 13\text{Hz}$), 2.66 - 2.73 (2H, m), 4.31 (1H, ddt, $J=4, 8, 48\text{Hz}$), 4.43 - 4.48 (1H, m), 4.91 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 5.16 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 5.50 (1H, dd, $J=8, 16\text{Hz}$), 5.22 (1H, dd, $J=9, 16\text{Hz}$), 5.64 (1H, dd, $J=8, 15\text{Hz}$), 6.05 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 6.32 (1H, dd, $J=11, 15\text{Hz}$); FAB-MS m/z 520 (M) $^-$.

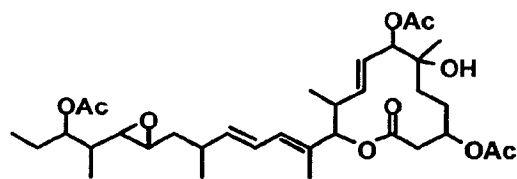
化合物 B19-2

^1H -NMR 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm) : 0.90 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 0.94 (3H, t, $J=8\text{Hz}$), 1.08 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.13 (3H, s), 1.15 (3H, d, $J=20\text{Hz}$), 1.36 - 1.77 (8H, m), 1.75 (3H, d, $J=1\text{Hz}$), 2.06 (3H, s), 2.11 - 2.23 (1H, m), 2.23 (1H, dd, $J=4, 13\text{Hz}$), 2.31 - 2.51 (3H, m), 2.56 (1H, dd, $J=3, 13\text{Hz}$), 2.83 (1H, dd, $J=2, 16\text{Hz}$), 2.89 (1H, dt, $J=2, 6\text{Hz}$), 4.42 - 4.49 (1H, m), 4.91 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 5.16 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 5.22 (1H, dd, $J=8, 16\text{Hz}$), 5.50 (1H, dd, $J=8, 16\text{Hz}$), 5.65 (1H, dd, $J=8, 15\text{Hz}$), 6.06 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 6.33 (1H, dd, $J=11, 15\text{Hz}$); FAB-MS m/z 520 (M) $^+$.

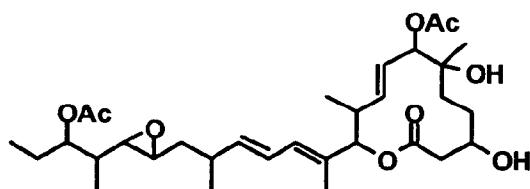
化合物 B19-3

^1H -NMR 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm) : 0.91 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 0.97 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.07 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.13 (3H, s), 1.42 (1H, ddd, $J=6, 9, 14\text{Hz}$), 1.54 - 1.67 (2H, m), 1.65 (3H, d, $J=6\text{Hz}$), 1.68 - 1.78 (1H, m), 1.75 (3H, d, $J=0.7\text{Hz}$), 1.93 - 2.00 (1H, m), 2.06 (3H, s), 2.11 - 2.23 (1H, m), 2.23 (1H, dd, $J=4, 13\text{Hz}$), 2.32 - 2.49 (3H, m), 2.55 (1H, dd, $J=2, 7\text{Hz}$), 2.56 (1H, dd, $J=3, 13\text{Hz}$), 2.73 (1H, dd, $J=2, 6\text{Hz}$), 4.46 (1H, ddt, $J=3, 3, 9\text{Hz}$), 4.91 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 5.16 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 5.22 (1H, dd, $J=9, 16\text{Hz}$), 5.35 (1H, ddq, $J=2, 7, 15\text{Hz}$), 5.49 (1H, ddq, $J=0.7, 6, 15\text{Hz}$), 5.50 (1H, dd, $J=8, 15\text{Hz}$), 5.63 (1H, dd, $J=8, 15\text{Hz}$), 6.06 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 6.31 (1H, dd, $J=11, 15\text{Hz}$); FAB-MS m/z 500 (M) $^+$.

[实施例 B20] (8E, 12E, 14E) - 3, 7, 21 - 三乙酰氧基 - 6 - 羟基 - 6, 10, 12, 16, 20 - 五甲基 - 18, 19 - 环氧二十三碳 - 8, 12, 14 - 三烯 - 11 - 内酯 (化合物 B20-1) 和 (8E, 12E, 14E) - 7, 21 - 二乙酰氧基 - 3, 6 - 二羟基 - 6, 10, 12, 16, 20 - 五甲基 - 18, 19 - 环氧二十三碳 - 8, 12, 14 - 三烯 - 11 - 内酯 (化合物 B20-2) 和 (8E, 12E, 14E) - 3, 6, 7, 21 - 四乙酰氧基 - 6, 10, 12, 16, 20 - 五甲基 - 18, 19 - 环氧二十三碳 -

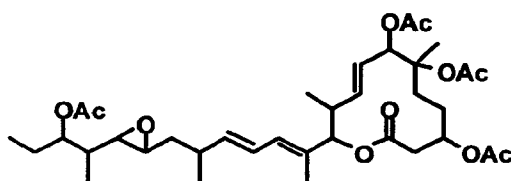
8, 12, 14 - 三烯 - 11 - 内酯 (化合物 B20-3)

化合物 B20-1



化合物 B20-2

化合物 B20-3



将 (8E, 12E, 14E) - 7 - 乙酰氧基 - 3, 6, 21 - 三羟基 - 6, 10, 12, 16, 20 - 五甲基 - 18, 19 - 环氧二十三碳 - 8, 12, 14 - 三烯 - 11 - 内酯 (11.0mg, 20.5 μ mol) 溶于二氯甲烷 (0.5mL) 中, 冷却至 -20℃ 后, 加入三乙基胺 (15.0 μ L, 107.6 μ mol) 和二甲基氨基吡啶 (1.1mg, 9.0 μ mol) 搅拌 30 分后, 加入乙酸酐 (1.0 μ L, 10.6 μ mol)。搅拌 30 分钟后, 追加乙酸酐 (1.0 μ L, 10.6 μ mol), 进一步在 1 小时后追加乙酸酐 (0.5 μ L, 5.3 μ mol)。接着, 在 30 分后追加乙酸酐 (0.5 μ L, 5.3 μ mol), 搅拌 1.5 小时后, 加入甲醇 (1mL) 浓缩。将所得粗产物用薄层色谱 (MERCK 硅胶 60 F254, 0.5mm、展开液; 己烷: 乙酸乙酯=1:4) 纯化, 得到标题化合物 B20-1 (4.5mg, 7.3 μ mol, 35.4%)、化合物 B20-2 (7.2mg, 12.4 μ mol, 60.7%) 和化合物 B20-3 (0.4mg, 0.6 μ mol, 2.9%), 分别为无色油状物。

化合物 B20-1

^1H - NMR 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm) : 0.86 (3H, t, J=7Hz),

0.88 (3H, d, J=6Hz), 0.90 (3H, d, J=7Hz), 1.07 (3H, d, J=7Hz), 1.17 (3H, s), 1.35 – 1.73 (9H, m), 1.74 (3H, d, J=1.1Hz), 2.039 (3H, s), 2.044 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.40 – 2.50 (1H, m), 2.50 – 2.68 (2H, m), 2.54 (1H, dd, J=2, 8Hz), 2.65 (1H, dd, J=4, 15Hz), 2.71 (1H, dt, J=2, 6Hz), 4.80 – 4.93 (2H, m), 4.97 (1H, d, J=11Hz), 5.02 (1H, d, J=10Hz), 5.57 (1H, dd, J=10, 15Hz), 5.65 (1H, dd, J=8, 15Hz), 5.71 (1H, dd, J=10, 15Hz), 6.09 (1H, d, J=10Hz), 6.31 (1H, dd, J=11, 14Hz); FAB – MS m/z 621 (M+H)⁺.

化合物 B20-2

¹H – NMR 谱 (CD₃OD, 400MHz) δ (ppm) : 0.86 (3H, t, J=7Hz), 0.87 (3H, d, J=7Hz), 0.90 (3H, d, J=7Hz), 1.07 (3H, d, J=7Hz), 1.18 (3H, s), 1.30 – 1.48 (4H, m), 1.50 – 1.66 (5H, m), 1.74 (3H, d, J=1.1Hz), 2.04 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.41 – 2.62 (2H, m), 2.51 (2H, d, J=4Hz), 2.54 (1H, dd, J=2, 8Hz), 2.71 (1H, dt, J=2, 6Hz), 3.72 – 3.81 (1H, m), 4.80 – 4.92 (1H, m), 5.03 (1H, d, J=11Hz), 5.04 (1H, d, J=10Hz), 5.56 (1H, dd, J=10, 15Hz), 5.64 (1H, dd, J=8, 15Hz), 5.69 (1H, dd, J=10, 15Hz), 6.08 (1H, d, J=10Hz), 6.31 (1H, dd, J=11, 15Hz); FAB – MS m/z 579 (M+H)⁺.

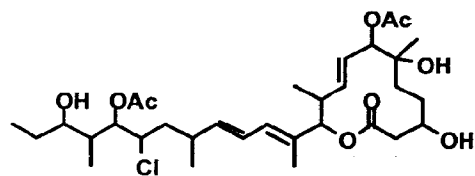
化合物 B20-3

¹H – NMR 谱 (CD₃OD, 400MHz) δ (ppm) : 0.86 (3H, t, J=7Hz), 0.89 (3H, d, J=7Hz), 0.90 (3H, d, J=7Hz), 1.07 (3H, d, J=7Hz), 1.39 – 1.48 (2H, m), 1.53 (3H, s), 1.54 – 1.71 (3H, m), 1.74 (3H, d, J=1.1Hz), 1.74 – 1.88 (1H, m), 2.03 (6H, s), 2.04 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.34 (1H, dt, J=4, 13Hz), 2.39 – 2.52 (1H, m), 2.54 (1H, dd, J=2, 8Hz), 2.56 – 2.67 (1H, m), 2.59 (2H, d, J=4Hz), 2.71 (1H, dt, J=2, 6Hz), 4.83 – 4.93 (2H, m), 4.98 (1H, d, J=11Hz), 5.11 (1H, d, J=10Hz), 5.63 (1H, dd, J=10, 15Hz), 5.65 (1H, dd, J=8, 15Hz),

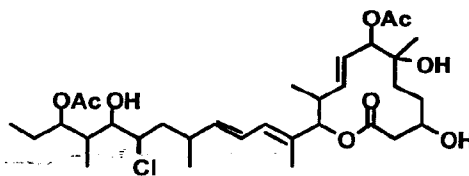
5.76 (1H, dd, J=10, 15Hz), 6.10 (1H, d, J=11Hz), 6.32 (1H, dd, J=10, 15Hz); FAB-MS m/z 663 (M+H)⁺.

[实施例 B21] (8E, 12E, 14E) - 7, 19 - 二乙酰氧基 - 18 - 氯 - 3, 6, 21 - 三羟基 - 6, 10, 12, 16, 20 - 五甲基二十三碳 - 8, 12, 14 - 三烯 - 11 - 内酯 (化合物 B21-1) 和 (8E, 12E, 14E) - 7, 21 - 二乙酰氧基 - 18 - 氯 - 3, 6, 19 - 三羟基 - 6, 10, 12, 16, 20 - 五甲基二十三碳 - 8, 12, 14 - 三烯 - 11 - 内酯 (化合物 B21-2) 和 (8E, 12E, 14E) - 3, 7, 19 - 三乙酰氧基 - 18 - 氯 - 6, 21 - 二羟基 - 6, 10, 12, 16, 20 - 五甲基二十三碳 - 8, 12, 14 - 三烯 - 11 - 内酯 (化合物 B21-3) 和 (8E, 12E, 14E) - 3, 7, 19, 21 - 三乙酰氧基 - 18 - 氯 - 6 - 羟基 - 6, 10, 12, 16, 20 - 五甲基二十三碳 - 8, 12, 14 - 三烯 - 11 - 内酯 (化合物 B21-4) 和 (8E, 12E, 14E) - 3, 7, 19, 21 - 四乙酰氧基 - 18 - 氯 - 6 - 羟基 - 6, 10, 12, 16, 20 - 五甲基二十三碳 - 8, 12, 14 - 三烯 - 11 - 内酯 (化合物 B21-5) 和 (8E, 12E, 14E) - 3, 7, 21 - 三乙酰氧基 - 18 - 氯 - 6, 19 - 二羟基 - 6, 10, 12, 16, 20 - 五甲基二十三碳 - 8, 12, 14 - 三烯 - 11 - 内酯 (化合物 B21-6)

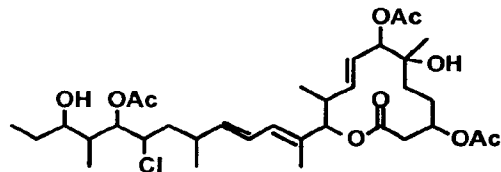
化合物 B21-1



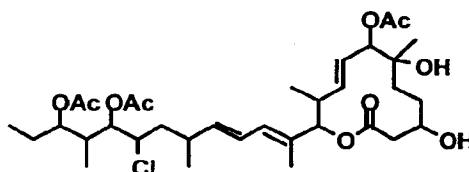
化合物 B21-2



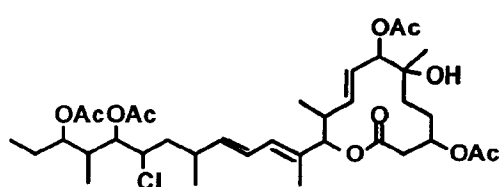
化合物 B21-3



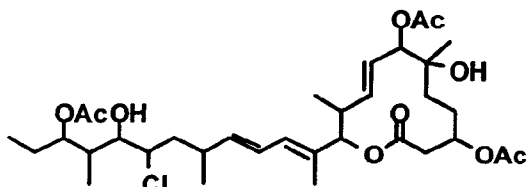
化合物 B21-4



化合物 B21-5



化合物 B21-6



将 (8E, 12E, 14E) - 7 - 乙酰氧基 - 18 - 氯 - 3, 6, 19, 21 - 四羟基 - 6, 10, 12, 16, 20 - 五甲基二十三碳 - 8, 12, 14 - 三烯 - 11 - 内酯 (24.3mg, 42.5 μ mol) 的二氯甲烷 (0.5 mL) 溶液冷却至 -20 $^{\circ}$ C, 加入二甲基氨基吡啶 (2.4mg, 19.6 μ mol) 和三乙基胺 (48 μ L, 344 μ mol)。搅拌约 5 分钟后, 滴入乙酸酐 (6 μ L, 63.6 μ mol), 在该温度搅拌约 1 小时。向该反应液中加入甲醇 (1mL), 升温至室温后浓缩。所得粗产物用制备性 HPLC (SHISEIDO Capcell pak C18, 10mmI.D. x 250mm, 乙腈 : 水=50 : 50, 4.0mL/min) 纯化, 得到标题化合物 B21-1 (5.8mg, 9.4 μ mol, 22.1 %)、化合物 B21-2 (2.6mg, 4.2 μ mol, 9.8%)、化合物 B21-3 (2.3mg, 3.5 μ mol, 8.3%)、化合物 B21-4 (3.7mg, 5.7 μ mol, 13.3%)、化合物 B21-6 (1.0mg, 1.5 μ mol, 3.5%) 和化合物 B21-5 (1.6mg, 2.2 μ mol, 5.2%), 分别为无色油状物。

化合物 B21-1

^1H -NMR 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm) : 0.88 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 0.89 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 0.92 (3H, t, $J=8\text{Hz}$), 1.05 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.18 (3H, s), 1.32 - 1.41 (3H, m), 1.48 - 1.70 (5H, m), 1.74 (3H, d, $J=0.7\text{Hz}$), 1.79 - 1.87 (2H, m), 2.05 (3H, s), 2.10 (3H, s), 2.52 (2H, d, $J=3\text{Hz}$), 2.52 - 2.60 (2H, m), 3.45 (1H, ddd, $J=2, 5, 8\text{Hz}$), 3.74 - 3.81 (1H, m), 4.30 (1H, dt, $J=3, 11\text{Hz}$), 5.037 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 5.039 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 5.24 (1H, dd, $J=3, 9\text{Hz}$), 5.56 (1H, dd, $J=10, 15\text{Hz}$), 5.69 (1H, dd, $J=10, 15\text{Hz}$), 5.72 (1H, dd, $J=8, 15\text{Hz}$), 6.08 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 6.29 (1H, dd, $J=10, 15\text{Hz}$); FAB-MS m/z 637 ($\text{M}+\text{Na}$) $^{+}$.

化合物 B21-2

^1H -NMR 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm) : 0.87 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 0.88 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 0.93 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.04 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.18 (3H, s), 1.29 - 1.40 (2H, m), 1.47 - 1.74 (5H, m), 1.74 (3H,

d, $J=1.1\text{Hz}$), 1.79 – 1.89 (2H, m), 2.02 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.51 (2H, d, $J=4\text{Hz}$), 2.51 – 2.61 (2H, m), 3.53 (1H, dd, $J=4, 8\text{Hz}$), 3.74 – 3.80 (1H, m), 4.20 (1H, ddd, $J=3, 4, 11\text{Hz}$), 5.04 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 5.23 (1H, ddd, $J=2, 6, 8\text{Hz}$), 5.56 (1H, dd, $J=10, 15\text{Hz}$), 5.69 (1H, dd, $J=10, 15\text{Hz}$), 5.74 (1H, dd, $J=8, 15\text{Hz}$), 6.07 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 6.29 (1H, dd, $J=11, 15\text{Hz}$); FAB – MS m/z 637 ($M + Na$)⁺.

化合物 B21-3

¹H – NMR 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm) : 0.886 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 0.889 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 0.92 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.05 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.17 (3H, s), 1.32 – 1.73 (7H, m), 1.74 (3H, d, $J=1.1\text{Hz}$), 1.79 – 1.87 (2H, m), 2.04 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.10 (3H, s), 2.52 – 2.68 (4H, m), 3.45 (1H, ddd, $J=2, 5, 10\text{Hz}$), 4.30 (1H, dt, $J=3, 11\text{Hz}$), 4.98 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 5.02 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 5.24 (1H, dd, $J=3, 9\text{Hz}$), 5.57 (1H, dd, $J=10, 15\text{Hz}$), 5.71 (1H, dd, $J=10, 15\text{Hz}$), 5.72 (1H, dd, $J=8, 15\text{Hz}$), 6.09 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 6.29 (1H, dd, $J=10, 14\text{Hz}$); FAB – MS m/z 657 ($M + H$)⁺.

化合物 B21-4

¹H – NMR 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm) : 0.87 (3H, t, $J=8\text{Hz}$), 0.88 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 0.99 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.04 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.18 (3H, s), 1.27 – 1.40 (2H, m), 1.46 – 1.70 (5H, m), 1.74 (3H, d, $J=0.7\text{Hz}$), 1.74 – 1.82 (1H, m), 2.00 (3H, s), 2.045 (3H, s), 2.052 (3H, s), 2.09 – 2.18 (1H, m), 2.52 (2H, d, $J=4\text{Hz}$), 2.52 – 2.60 (2H, m), 3.73 – 3.80 (1H, m), 4.32 (1H, dt, $J=4, 11\text{Hz}$), 4.85 – 4.92 (1H, m), 5.04 (2H, d, $J=10\text{Hz}$), 5.09 (1H, dd, $J=4, 9\text{Hz}$), 5.56 (1H, dd, $J=10, 15\text{Hz}$), 5.69 (1H, dd, $J=10, 15\text{Hz}$), 5.71 (1H, dd, $J=8, 15\text{Hz}$), 6.08 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 6.29 (1H, dd, $J=11, 15\text{Hz}$); FAB –

MS m/z 679 ($M+Na$)⁺.

化合物 B21-6

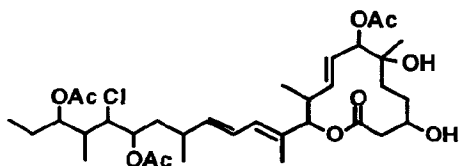
¹H-NMR 谱 (CD₃OD, 400MHz) δ (ppm) : 0.876 (3H, t, J=8Hz), 0.881 (3H, d, J=7Hz), 0.93 (3H, d, J=7Hz), 1.04 (3H, d, J=7Hz), 1.17 (3H, s), 1.32 – 1.73 (7H, m), 1.73 (3H, d, J=0.7Hz), 1.79 – 1.88 (2H, m), 2.02 (3H, s), 2.04 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.52 – 2.68 (4H, m), 3.53 (1H, dd, J=4Hz), 4.19 (1H, dt, J=3, 11Hz), 4.98 (1H, d, J=11Hz), 5.02 (1H, d, J=10Hz), 5.23 (1H, ddd, J=2, 6, 14Hz), 5, 56 (1H, dd, J=10, 15Hz), 5.71 (1H, dd, J=10, 15Hz), 5.74 (1H, dd, J=7, 15Hz), 6.08 (1H, d, J=10Hz), 6.29 (1H, dd, J=11, 15Hz); FAB-MS m/z 679 ($M+Na$)⁺.

化合物 B21-5

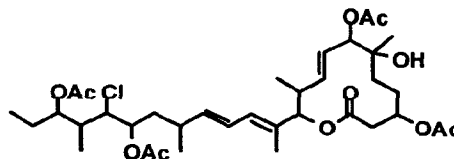
¹H-NMR 谱 (CD₃OD, 400MHz) δ (ppm) : 0.86 (3H, t, J=7Hz), 0.89 (3H, d, J=7Hz), 0.99 (3H, d, J=7Hz), 1.04 (3H, d, J=7Hz), 1.17 (3H, s), 1.32 – 1.70 (7H, m), 1.74 (3H, s), 1.75 – 1.82 (1H, m), 2.00 (3H, s), 2.037 (3H, s), 2.045 (3H, s), 2.054 (3H, s), 2.102 – 2.16 (1H, m), 2.50 – 2.68 (4H, m), 4.32 (1H, dt, J=3, 11Hz), 4.98 (1H, d, J=11Hz), 5.02 (1H, d, J=10Hz), 5.09 (1H, dd, J=4, 9Hz), 5, 56 (1H, dd, J=10, 15Hz), 5.711 (1H, dd, J=10, 15Hz), 5.713 (1H, dd, J=8, 15Hz), 6.09 (1H, d, J=11Hz), 6.29 (1H, dd, J=11, 15Hz); FAB-MS m/z 699 ($M+H$)⁺.

[实施例 B22] (8E, 12E, 14E) - 7, 18, 21 - 三乙酰氧基 - 19 - 氯 - 3, 6 - 二羟基 - 6, 10, 12, 16, 20 - 五甲基二十三碳 - 8, 12, 14 - 三烯 - 11 - 内酯 (化合物 B22-1) 和 (8E, 12E, 14E) - 3, 7, 18, 21 - 四乙酰氧基 - 19 - 氯 - 6 - 羟基 - 6, 10, 12, 16, 20 - 五甲基二十三碳 - 8, 12, 14 - 三烯 - 11 - 内酯 (化合物 B22-2)

化合物 B22-1



化合物 B22-2



将 (8E, 12E, 14E) - 7 - 乙酰氧基 - 19 - 氯 - 3, 6, 18, 21 - 四羟基 - 6, 10, 12, 16, 20 - 五甲基二十三碳 - 8, 12, 14 - 三烯 - 11 - 内酯 (20.2mg, 35.3 μ mol) 的二氯甲烷 (0.5mL) 溶液冷却至 -20°C , 加入二甲基氨基吡啶 (1.5mg, 12.3 μ mol) 和三乙基胺 (40 μ L, 289 μ mol)。搅拌约 5 分钟后, 滴入乙酸酐 (5 μ L, 52.9 μ mol), 并在该温度下搅拌约 1 小时, 进一步滴入乙酸酐 (5 μ L, 52.9 μ mol), 在该温度搅拌约 1 小时。向该反应液中加入甲醇 (1mL), 升温至室温后浓缩。所得粗产物用制备性 HPLC (SHISEIDO Capcell pak C18, 10mmI.D. x 250mm, 乙腈: 水=50 : 50, 4.0mL/min) 纯化, 得到标题化合物 B22-1 (5.62mg, 8.55 μ mol, 24.2%) 和化合物 B22-2 (3.17mg, 4.82 μ mol, 13.7%), 分别为无色油状物。

化合物 B22-1

^1H -NMR 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm) : 0.86 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 0.89 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.03 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.06 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.18 (3H, s), 1.28 - 1.42 (2H, m), 1.51 - 1.70 (5H, m), 1.73 (3H, d, $J=1.1\text{Hz}$), 1.76 - 1.86 (1H, m), 2.02 (3H, s), 2.04 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.25 - 2.36 (1H, m), 2.48 - 2.61 (3H, m), 3.73 - 3.82 (1H, m), 4.06 (1H, t, $J=6\text{Hz}$), 4.79 - 4.86 (1H, m), 4.96 - 5.02 (1H, m), 5.04 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 5.05 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 5.56 (1H, dd, $J=10, 15\text{Hz}$), 5.57 (1H, dd, $J=9, 15\text{Hz}$), 5.69 (1H, dd, $J=10, 15\text{Hz}$), 6.09 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 6.23 (1H, dd, $J=11, 15\text{Hz}$); FAB-MS m/z 679

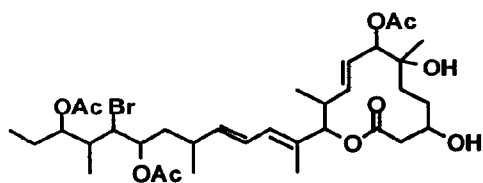
$(M+Na)^+$.

化合物 B22-2

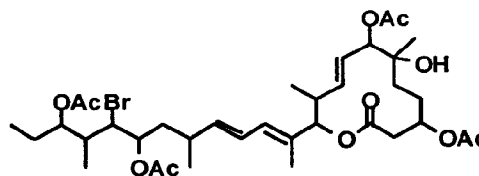
1H -NMR 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.86 (3H, t, $J=7Hz$), 0.90 (3H, d, $J=7Hz$), 1.03 (3H, d, $J=7Hz$), 1.06 (3H, d, $J=7Hz$), 1.17 (3H, s), 1.34-1.71 (7H, m), 1.72 (3H, d, $J=1.1Hz$), 1.79-1.87 (1H, m), 1.99-2.08 (1H, m), 2.02 (3H, s), 2.037 (3H, s), 2.040 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.26-2.35 (1H, m), 2.53-2.68 (3H, m), 4.06 (1H, t, $J=6Hz$), 4.95-5.02 (2H, m), 4.96-5.03 (1H, m), 4.98 (1H, d, $J=11Hz$), 5.02 (1H, d, $J=10Hz$), 5.566 (1H, dd, $J=10, 15Hz$), 5.572 (1H, dd, $J=8, 15Hz$), 5.71 (1H, dd, $J=10, 15Hz$), 6.09 (1H, d, $J=11Hz$), 6.22 (1H, dd, $J=11, 15Hz$); FAB-MS m/z 699 $(M+H)^+$.

[实施例 B23] (8E, 12E, 14E) -7, 18, 21-三乙酰氧基-19-溴-3, 6-二羟基-6, 10, 12, 16, 20-五甲基二十三碳-8, 12, 14-三烯-11-内酯 (化合物 B23-1) 和 (8E, 12E, 14E) -3, 7, 18, 21-四乙酰氧基-19-溴-6-羟基-6, 10, 12, 16, 20-五甲基二十三碳-8, 12, 14-三烯-11-内酯 (化合物 B23-2)

化合物 B23-1



化合物 B23-2



将 (8E, 12E, 14E) -7-乙酰氧基-19-溴-3, 6, 18, 21-四羟基-6, 10, 12, 16, 20-五甲基二十三碳-8, 12, 14-三烯-11-内酯

(17.0mg, 27.5 μ mol) 的二氯甲烷 (0.4mL) 溶液冷却至-20℃, 加入二甲基氨基吡啶 (1.8mg, 14.7 μ mol) 和三乙基胺 (30 μ L, 216 μ mol)。搅拌约 5 分钟后, 滴入乙酸酐 (5 μ L, 52.9 μ mol) 并在该温度搅拌约 1 小时, 进一步滴入乙酸酐 (3 μ L, 31.7 μ mol) 并在该温度搅拌约 1 小时。向该反应液中加入甲醇 (1mL), 升温至室温后浓缩。所得粗产物用制备性 HPLC (SHISEIDO Capcell pak C18, 10mmI.D. x 250mm, 乙腈 : 水=50 : 50→60 : 40, 4.0mL/min) 纯化, 得到标题化合物 B23-1 (5.90mg, 8.41 μ mol, 30.6%) 和化合物 B23-2 (3.91 mg, 5.26 μ mol, 19.1%), 分别为无色油状物。

化合物 B23-1

^1H -NMR 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm) : 0.86 (3H, t, $J=8\text{Hz}$), 0.89 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.05 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.06 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.18 (3H, s), 1.30 - 1.41 (2H, m), 1.53 - 1.78 (4H, m), 1.73 (3H, d, $J=0.7\text{Hz}$), 1.89 - 1.90 (1H, m), 1.93 - 2.02 (1H, m), 2.03 (3H, s), 2.04 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.25 - 2.37 (1H, m), 2.50 - 2.62 (3H, m), 3.74 - 3.82 (1H, m), 4.16 (1H, t, $J=6\text{Hz}$), 4.80 - 4.85 (1H, m), 4.94 (1H, ddd, $J=2, 6, 10\text{Hz}$), 5.04 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 5.05 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 5.56 (1H, dd, $J=10, 15\text{Hz}$), 5.58 (1H, dd, $J=8, 15\text{Hz}$), 5.69 (1H, dd, $J=10, 15\text{Hz}$), 6.09 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 6.23 (1H, dd, $J=11, 15\text{Hz}$); FAB-MS m/z ---723 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺.

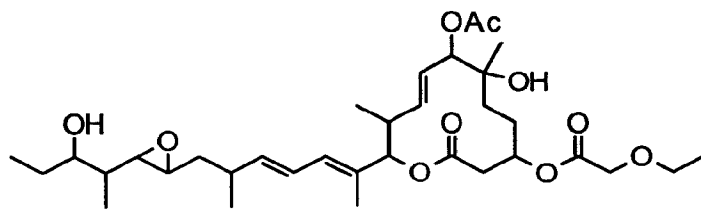
化合物 B23-2

^1H -NMR 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm) : 0.86 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 0.91 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.05 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.06 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.17 (3H, s), 1.35 - 1.77 (7H, m), 1.73 (3H, d, $J=1.1\text{Hz}$), 1.82 - 1.91 (1H, m), 1.95 - 2.04 (1H, m), 2.03 (3H, s), 2.038 (3H, s), 2.043 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.25 - 2.36 (1H, m), 2.54 - 2.68 (3H, m), 4.16 (1H, t, $J=6\text{Hz}$), 4.79 - 4.85 (2H, m), 4.94 (1H, ddd, $J=2, 6,$

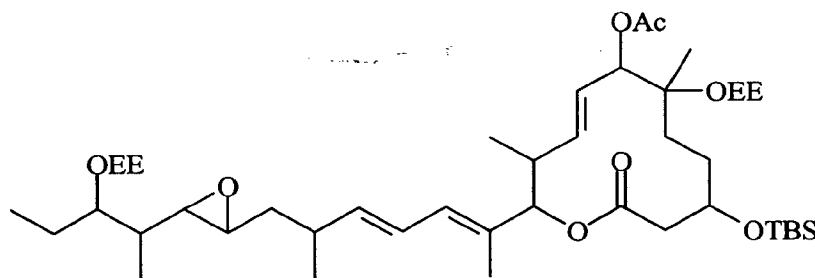
10Hz), 4.99 (1H, d, J=11Hz), 5.02 (1H, d, J=10Hz), 5.58 (1H, dd, J=8, 15Hz), 5.57 (1H, dd, J=10, 15Hz), 5.71 (1H, dd, J=10, 15Hz), 6.10 (1H, d, J=11Hz), 6.23 (1H, dd, J=11, 15Hz); FAB-MS m/z 743 ($M+H$)⁺.

[实施例 B24] (8E, 12E, 14E) - 7-乙酰氧基-3-乙氧基乙酰氧基-6, 21-二羟基-6, 10, 12, 16, 20-五甲基-18, 19-环氧二十三碳-8, 12, 14-三烯-11-内酯 (化合物 B24)

化合物 B24



(8E, 12E, 14E) - 7-乙酰氧基-3-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-6, 21-双(1-乙氧基乙氧基)-6, 10, 12, 16, 20-五甲基-18, 19-环氧二十三碳-8, 12, 14-三烯-11-内酯

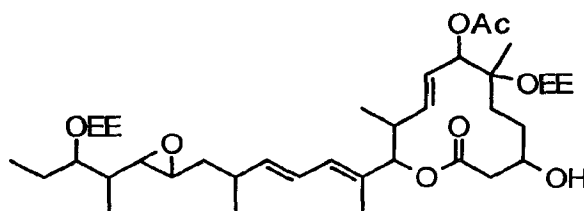


向 (8E, 12E, 14E) - 7-乙酰氧基-3-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-6, 21-二羟基-6, 10, 12, 16, 20-五甲基-18, 19-环氧二十三碳-8, 12, 14-三烯-11-内酯 (146mg, 0.22mmol) 的二氯甲烷溶液 5mL 中在室温加入乙基乙烯基醚 (485mg, 6.7mmol) 和对甲苯磺酸吡啶鎓盐 (28mg,

0.11mmol)。将该混合物在室温搅拌 18 小时。将反应液用乙酸乙酯稀释后，用饱和食盐水洗涤后，用无水硫酸镁干燥、减压下浓缩。所得粗产物用硅胶柱色谱 (Kanto 硅胶 60N spherical, neutral, 40-100 μ m、洗脱液；己烷：乙酸乙酯=70：30) 纯化，得到标题化合物 (112mg, 63%)，为无色油状物。

ESI-MS m/z 817 ($M+Na$)⁺.

(8E, 12E, 14E) - 7 - 乙酰氧基 - 6, 21 - 双 (1 - 乙氧基乙氧基) - 3 - 羟基 - 6, 10, 12, 16, 20 - 五甲基 - 18, 19 - 环氧二十三碳 - 8, 12, 14 - 三烯 - 11 - 内酯

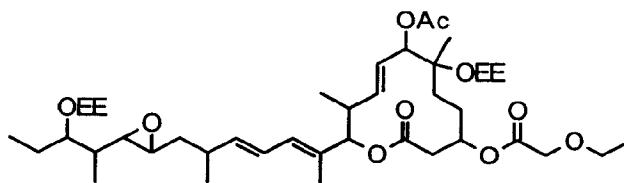


在室温向 (8E, 12E, 14E) - 7 - 乙酰氧基 - 3 - 叔丁基二甲基甲硅烷氧基 - 6, 21 - 双 (1 - 乙氧基乙氧基) - 6, 10, 12, 16, 20 - 五甲基 - 18, 19 - 环氧二十三碳 - 8, 12, 14 - 三烯 - 11 - 内酯 (19mg, 0.024mmol) 的四氢呋喃溶液 0.5mL 中加入 1.0M 的四丁基氟化铵 (0.026mmol) 的四氢呋喃溶液 0.026mL。将该混合物在室温搅拌 2 小时。进一步在室温加入 1.0M 的四丁基氟化铵 (0.026mmol) 的四氢呋喃溶液 0.026mL。将反应液用乙酸乙酯稀释后，用饱和食盐水洗涤后，用无水硫酸镁干燥、减压下浓缩。所得粗产物用硅胶柱色谱 (Kanto 硅胶 60N spherical, neutral, 40-100 μ m、洗脱液；己烷：乙酸乙酯=70：30) 纯化，得到标题化合物 (112mg, 63%)，为无色油状物。

ESI-MS m/z 703 ($M+Na$)⁺.

(8E, 12E, 14E) - 7 - 乙酰氧基 - 3 - 乙氧基乙酰氧基 - 6, 21 - 双 (1 -

乙氧基乙氧基) - 6, 10, 12, 16, 20 - 五甲基 - 18, 19 - 环氧二十三碳 - 8, 12, 14-三烯 - 11 - 内酯

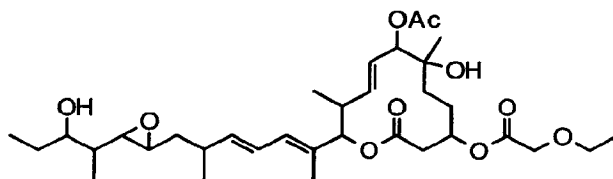


在室温向 (8E, 12E, 14E) - 7 - 乙酰氧基 - 6, 21 - 二 (1 - 乙氧基乙氧基) - 3-羟基 - 6, 10, 12, 16, 20 - 五甲基 - 18, 19 - 环氧二十三碳 - 8, 12, 14-三烯 - 11 - 内酯 (13mg, 0.016mmol) 中加入乙氧基乙酸 (8.2mg, 0.079mmol) 的二氯甲烷溶液 1.6mL, 进一步在室温加入二环己基碳化二亚胺 (20mg, 0.094mmol) 和二甲基氨基吡啶 (1.9mg, 0.016mmol)。将该混合物在室温搅拌 6 小时。反应液用乙酸乙酯稀释后, 通过硅藻土过滤。将滤液用饱和食盐水洗涤后, 用无水硫酸镁干燥、减压下浓缩。所得粗产物用硅胶柱色谱 (Kanto 硅胶 60N spherical, neutral, 40-100 μ m、洗脱液; 己烷: 乙酸乙酯=70:30) 纯化, 得到标题化合物 (11mg, 91%), 为无色油状物。

ESI-MS m/z 789 ($M+Na$)⁺.

(8E, 12E, 14E) - 7 - 乙酰氧基 - 3-乙氧基乙酰氧基 - 6, 21 - 二羟基 - 6, 10, 12, 16, 20 - 五甲基 - 18, 19 - 环氧二十三碳 - 8, 12, 14-三烯 - 11 - 内酯 (化合物 B24)

化合物 B24

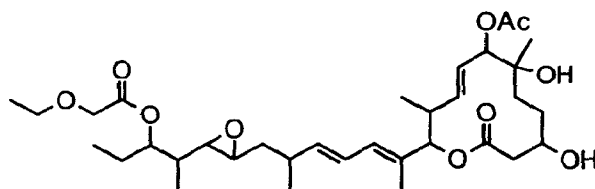


在室温向 (8E, 12E, 14E) - 7 - 乙酰氧基 - 3-乙氧基乙酰氧基 - 6, 21 - 双 (1 - 乙氧基乙氧基) - 6, 10, 12, 16, 20 - 五甲基 - 18, 19 - 环氧二十三碳 - 8, 12, 14-三烯 - 11 - 内酯 (6.0mg, 0.0078mmol) 的甲醇 1.0mL 溶液中加入对甲苯磺酸吡啶鎓盐 (9.8mg, 0.039mmol), 在该温度搅拌 15 小时。将反应液用乙酸乙酯 15mL 稀释后, 用饱和食盐水洗涤后, 用无水硫酸镁干燥、减压下浓缩。将所得粗产物用薄层色谱 (MERCK 硅胶 60 F254, 0.2mm, 展开液; 乙酸乙酯) 纯化, 得到标题化合物 (1.7mg, 35%), 为无色油状物。

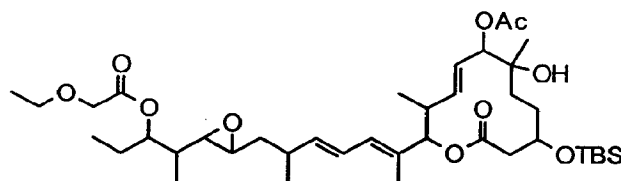
$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.88 (3H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 0.89 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.93 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.08 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.18 (3H, s), 1.21 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.28-1.72 (9H, m), 1.74 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.39-2.74 (6H, m), 3.46-3.52 (1H, m), 3.54-3.63 (2H, m), 4.11 (2H, s), 4.88-4.98 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 4.98 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 5.02 (1H, d, $J=9.6\text{Hz}$), 5.56 (1H, dd, $J=9.6, 15.2\text{Hz}$), 5.66 (1H, dd, $J=8.4, 14.4\text{Hz}$), 5.72 (1H, dd, $J=9.6, 15.2\text{Hz}$), 6.09 (1H, d, $J=10.4\text{Hz}$), 6.32 (1H, dd, $J=10.4, 14.8\text{Hz}$); ESI-MS m/z 645 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

[实施例 B25] (8E, 12E, 14E) - 7 - 乙酰氧基 - 21-乙氧基乙酰氧基 - 3, 6 - 二羟基 - 6, 10, 12, 16, 20 - 五甲基 - 18, 19 - 环氧二十三碳 - 8, 12, 14-三烯 - 11 - 内酯 (化合物 B25)

化合物 B25



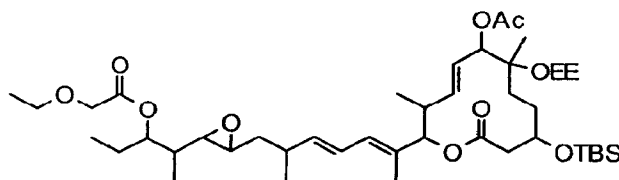
(8E, 12E, 14E) - 7 - 乙酰氧基 - 3-叔丁基二甲基甲硅烷氧基 - 21-乙氧基乙酰氧基 - 6 - 羟基 - 6, 10, 12, 16, 20 - 五甲基 - 18, 19 - 环氧二十三碳 - 8, 12, 14-三烯 - 11 - 内酯



在室温，向 (8E, 12E, 14E) - 7 - 乙酰氧基 - 3-叔丁基二甲基甲硅烷氧基 - 6, 21 - 二羟基 - 6, 10, 12, 16, 20 - 五甲基 - 18, 19 - 环氧二十三碳 - 8, 12, 14-三烯 - 11 - 内酯 (29mg, 0.044mmol) 的二氯甲烷溶液 3mL 中加入乙氧基乙酸 (23mg, 0.22mmol)、二环己基碳化二亚胺 (55mg, 0.27mmol) 和二甲基氨基吡啶 (5.4mg, 0.27mmol)。将该混合物在室温搅拌 4 小时。将反应液用乙酸乙酯稀释后，通过硅藻土过滤。将滤液用饱和食盐水洗涤后，用无水硫酸镁干燥，减压下浓缩。所得粗产物用硅胶柱色谱 (Kanto 硅胶 60N spherical, neutral, 40-100 μ m、洗脱液：己烷：乙酸乙酯=70：30) 纯化，得到标题化合物 (28mg, 85%)，为无色油状物。

ESI-MS m/z 759 ($M+Na$)⁺.

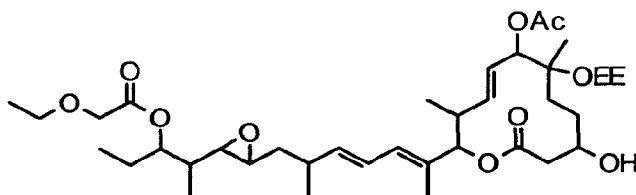
(8E, 12E, 14E) - 7 - 乙酰氧基 - 3-叔丁基二甲基甲硅烷氧基 - 21-乙氧基乙酰氧基 - 6 - (1 - 乙氧基乙氧基) - 6, 10, 12, 16, 20 - 五甲基 - 18, 19 - 环氧二十三碳 - 8, 12, 14-三烯 - 11 - 内酯



在室温, 向 7-乙酰氧基-3-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-21-乙氧基乙酰氧基-6-羟基-6, 10, 12, 16, 20-五甲基-18, 19-环氧二十三碳-8, 12, 14-三烯-11-内酯 (27mg, 0.036mmol) 的二氯甲烷溶液 1.5mL 中加入乙基乙烯基醚 (82mg, 1.1mmol)、对甲苯磺酸吡啶鎓盐 (9.2mg, 0.036mmol)。将该混合物在室温搅拌 17 小时。将反应液用乙酸乙酯稀释后, 用饱和食盐水洗涤后, 用无水硫酸镁干燥、减压下浓缩。所得粗产物用硅胶柱色谱 (Kanto 硅胶 60N spherical, neutral, 40-100 μ m、洗脱液; 己烷: 乙酸乙酯=80:20) 纯化, 得到标题化合物 (16mg, 54%), 为无色油状物。

ESI-MS m/z 831 ($M+Na$)⁺.

(8E, 12E, 14E) -7-乙酰氧基-21-乙氧基乙酰氧基-6-(1-乙氧基乙氧基)-3-羟基-6, 10, 12, 16, 20-五甲基-18, 19-环氧二十三碳-8, 12, 14-三烯-11-内酯

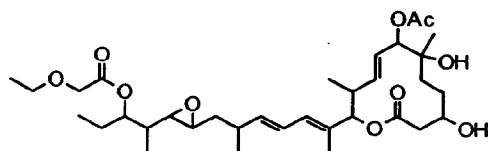


在室温向 (8E, 12E, 14E) -7-乙酰氧基-3-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-21-乙氧基乙酰氧基-6-(1-乙氧基乙氧基)-6, 10, 12, 16, 20-五甲基-18, 19-环氧二十三碳-8, 12, 14-三烯-11-内酯 (15mg, 0.018mmol) 的四氢呋喃溶液 1mL 中加入 1.0M 的四丁基氟化铵 (0.037mmol) 的四氢呋喃溶液 0.037mL。将该混合物在室温搅拌 2 小时。将反应液用乙酸乙酯稀释后, 用饱和食盐水洗涤后, 用无水硫酸镁干燥、减压下浓缩。所得粗产物用硅胶柱色谱 (Kanto 硅胶 60N spherical, neutral, 40-100 μ m、洗脱液; 己烷: 乙酸乙酯=50:50) 纯化, 得到标题化合物 (8.8mg, 68%), 为无色油状物。

ESI-MS m/z 717 ($M+Na$)⁺.

(8E, 12E, 14E) - 7-乙酰氧基-21-乙氧基乙酰氧基-3, 6-二羟基-6, 10, 12, 16, 20-五甲基-18, 19-环氧二十三碳-8, 12, 14-三烯-11-内酯 (化合物 B25)

化合物 B25

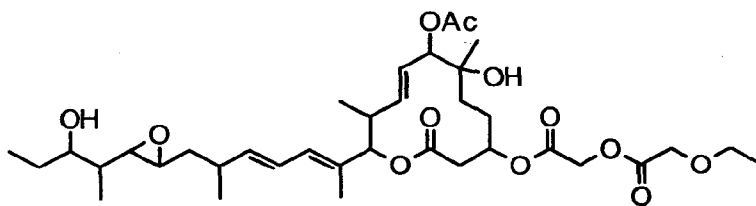


在室温，向 (8E, 12E, 14E) - 7-乙酰氧基-21-乙氧基乙酰氧基-6- (1-乙氧基乙氧基)-3-羟基-6, 10, 12, 16, 20-五甲基-18, 19-环氧二十三碳-8, 12, 14-三烯-11-内酯 (8.0mg, 0.012mmol) 的甲醇 1.0mL 溶液中加入对甲苯磺酸吡啶鎓盐 (29mg, 0.12mmol)，在该温度搅拌 1 小时。将反应液用乙酸乙酯稀释后，用饱和食盐水洗涤，用无水硫酸镁干燥，减压下浓缩。将所得粗产物用薄层色谱 (MERCK 硅胶 60 F254, 0.25mm, 展开液; 己烷: 乙酸乙酯=1:2) 纯化，得到标题化合物 (4.0mg, 56%)，为无色油状物。

¹H-NMR 谱 (CD₃OD, 400MHz) δ (ppm): 0.87 (3H, d, J=6.8Hz), 0.89 (3H, d, J=7.2Hz), 0.90 (3H, t, J=7.2Hz), 1.07 (3H, d, J=6.8Hz), 1.18 (3H, s), 1.21 (3H, t, J=7.2Hz), 1.24-1.70 (9H, m), 1.74 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.41-2.50 (1H, m), 2.51 (2H, d, J=3.6Hz), 2.55 (1H, dd, J=2.4, 8.0Hz), 2.54-2.60 (1H, m), 2.72 (1H, dt, J=2.4, 5.6Hz), 3.58 (2H, q, J=7.2Hz), 3.74-3.81 (1H, m), 4.11 (2H, s), 4.94-5.00 (2H, m), 5.03 (1H, d, J=10.8Hz), 5.56 (1H, dd, J=9.6, 15.2Hz), 5.64 (1H, dd, J=8.0, 14.8Hz), 5.69 (1H, dd, J=9.6, 14.8Hz), 6.08 (1H, d, J=10.8Hz), 6.32 (1H, dd, J=10.8, 14.8Hz); ESI-MS m/z 645 ($M+Na$)⁺.

[实施例 B26] (8E, 12E, 14E) - 7 - 乙酰氧基 - 3-乙氧基乙酰基乙酰氧基 - 6, 21 - 二羟基 - 6, 10, 12, 16, 20 - 五甲基 - 18, 19 - 环氧二十三碳 - 8, 12, 14-三烯 - 11 - 内酯 (化合物 B26)

化合物 B26



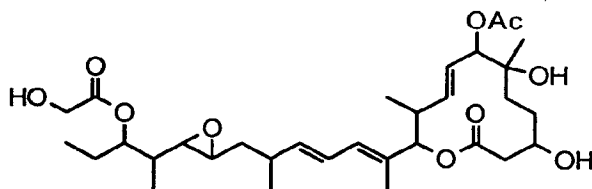
用与实施例 B24 的合成同样的合成路线, 使 (8E, 12E, 14E) - 7 - 乙酰氧基 - 6, 21 - 双 (1 - 乙氧基乙氧基) - 3-羟基 - 6, 10, 12, 16, 20 - 五甲基 - 18, 19 - 环氧二十三碳 - 8, 12, 14-三烯 - 11 - 内酯与乙氧基乙酰基乙酸缩合后, 得到标题化合物, 为无色油状物。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.88 (3H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 0.93 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.08 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.18 (3H, s), 1.21 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.26-1.72 (9H, m), 1.74 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.42-2.52 (1H, m), 2.54-2.62 (1H, m), 2.63 (2H, d, $J=4.4\text{Hz}$), 2.65 (1H, dd, $J=2.0, 8.4\text{Hz}$), 2.72 (1H, dt, $J=2.4, 5.6\text{Hz}$), 3.46-3.52 (1H, m), 3.62 (2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 4.24 (2H, s), 4.72 (2H, s), 4.93-4.97 (1H, m), 4.99 (1H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 5.02 (1H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 5.56 (1H, dd, $J=9.6, 15.2\text{Hz}$), 5.66 (1H, dd, $J=8.4, 14.8\text{Hz}$), 5.71 (1H, dd, $J=9.6, 15.2\text{Hz}$), 6.09 (1H, d, $J=10.0\text{Hz}$), 6.32 (1H, dd, $J=10.8, 15.2\text{Hz}$); ESI-MS m/z 703 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

[实施例 B27] (8E, 12E, 14E) - 7 - 乙酰氧基 - 3, 6 - 二羟基 - 21-羟基乙酰氧基 - 6, 10, 12, 16, 20 - 五甲基 - 18, 19 - 环氧二十三碳 - 8, 12,

14-三烯-11-内酯 (化合物 B27)

化合物 B27

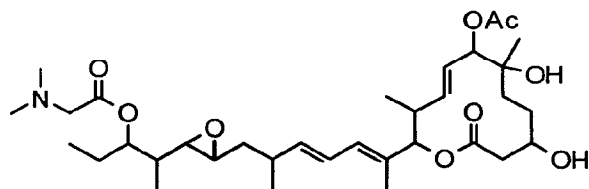


用与实施例 B25 的合成同样的合成路线使 (8E, 12E, 14E) - 7 - 乙酰氧基 - 6, 21 - 二羟基 - 3 - 叔丁基二甲基甲硅烷氧基 - 6, 10, 12, 16, 20 - 五甲基 - 18, 19 - 环氧二十三碳 - 8, 12, 14-三烯 - 11 - 内酯与乙氧基乙酰基乙酸缩合后, 得到标题化合物, 为无色油状物。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): δ (ppm) 0.87 (3H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 0.89 (3H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 0.90 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.07 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.18 (3H, s), 1.28-1.70 (9H, m), 1.74 (3H, d, $J=1.2\text{Hz}$), 2.06 (3H, s), 2.41-2.50 (1H, m), 2.50-2.60 (1H, m), 2.52 (2H, d, $J=4\text{Hz}$), 2.56 (1H, dd, $J=2.0, 8.0\text{Hz}$), 2.72 (1H, dt, $J=2.4, 6.0\text{Hz}$), 3.74-3.82 (1H, m), 4.13 (2H, s), 4.96-5.20 (2H, m), 5.04 (1H, d, $J=9.6\text{Hz}$), 5.60 (1H, dd, $J=10.0, 15.2\text{Hz}$), 5.65 (1H, dd, $J=8.4, 15.2\text{Hz}$), 5.69 (1H, dd, $J=9.6, 15.2\text{Hz}$), 6.08 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 6.32 (1H, dd, $J=10.8, 14.4\text{Hz}$); ESI-MS m/z 617 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

[实施例 B28] (8E, 12E, 14E) - 7 - 乙酰氧基 - 3, 6 - 二羟基 - 6, 10, 12, 16, 20 - 五甲基 - 21-二甲基氨基乙酰氧基 - 18, 19 - 环氧二十三碳 - 8, 12, 14-三烯 - 11 - 内酯 (化合物 B28)

化合物 B28

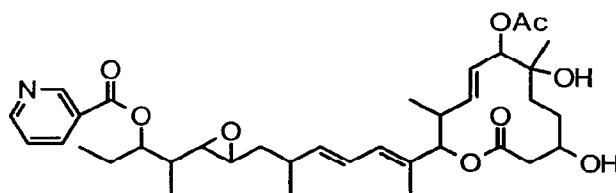


用与实施例 B25 的合成同样的合成方法，合成了 (8E, 12E, 14E) - 7 - 乙酰氧基 - 3-叔丁基二甲基甲硅烷氧基 - 21-二甲基氨基乙酰氧基 - 6 - 羟基 - 6, 10, 12, 16, 20 - 五甲基 - 18, 19 - 环氧二十三碳 - 8, 12, 14-三烯 - 11 - 内酯，向该化合物 (4.0mg, 0.0054mmol) 中加入三氟乙酸：四氢呋喃： H_2O =1：10：5 的混合溶液 1.5mL，搅拌 2 小时。将反应混合物注入饱和碳酸氢钠水溶液，将其用乙酸乙酯萃取。有机层用饱和食盐水洗涤后，用 $MgSO_4$ 干燥，减压下浓缩。将所得粗产物用薄层色谱 (MERCK 硅胶 60 F254, 0.25mm, 展开液；己烷：乙酸乙酯=1：2) 纯化，得到标题化合物 (1.0mg, 29%)，为无色油状物。

1H -NMR 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm) : 0.86-0.91 (6H, m), 0.90 (3H, t, $J=7.2Hz$), 1.07 (3H, d, $J=6.8Hz$), 1.18 (3H, s), 1.26-1.71 (9H, m), 1.74 (3H, d, $J=0.8Hz$), 2.06 (3H, s), 2.34 (6H, s), 2.41-2.50 (1H, m), 2.52 (2H, d, $J=4.0Hz$), 2.55 (1H, dd, $J=2.0, 8.4Hz$), 2.50-2.58 (1H, m), 2.71 (1H, dt, $J=2.0, 5.6Hz$), 3.24 (2H, s), 3.74-3.82 (1H, m), 4.94-5.00 (1H, m), 5.04 (2H, d, $J=9.6Hz$), 5.56 (1H, dd, $J=9.6, 15.2Hz$), 5.64 (1H, dd, $J=8.0, 15.2Hz$), 5.69 (1H, dd, $J=9.6, 15.2Hz$), 6.08 (1H, d, $J=11.2Hz$), 6.32 (1H, dd, $J=10.8, 14.8Hz$); ESI-MS m/z 622 ($M+H$) $^+$.

[实施例 B29] (8E, 12E, 14E) - 7 - 乙酰氧基 - 3, 6 - 二羟基 - 6, 10, 12, 16, 20 - 五甲基 - 21-烟酰氧基 - 18, 19 - 环氧二十三碳 - 8, 12, 14-三烯 - 11 - 内酯 (化合物 B29)

化合物 B29

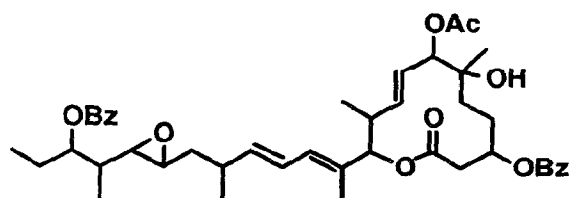


用与实施例 B25 同样的合成方法，在 21 位的取代使用烟酸，得到标题化合物，为无色油状物。

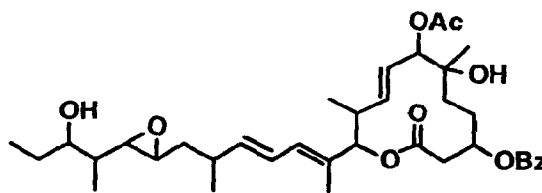
$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm) : 0.86 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.94 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.01 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.04 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.18 (3H, s), 1.24-1.84 (9H, m), 1.72 (3H, d, $J=1.2\text{Hz}$), 2.06 (3H, s), 2.40-2.48 (1H, m), 2.51 (2H, d, $J=4.0\text{Hz}$), 2.50-2.59 (1H, m), 2.62 (1H, dd, $J=2.4, 8.4\text{Hz}$), 2.75 (1H, dt, $J=2.0, 5.6\text{Hz}$), 3.72-3.83 (1H, m), 5.03 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 5.04 (1H, d, $J=10.0\text{Hz}$), 5.17-5.24 (1H, m), 5.55 (1H, dd, $J=9.6, 15.2\text{Hz}$), 5.60 (1H, dd, $J=8.8, 14.8\text{Hz}$), 5.69 (1H, dd, $J=9.6, 15.2\text{Hz}$), 6.06 (1H, d, $J=9.6\text{Hz}$), 6.29 (1H, dd, $J=11.2, 14.4\text{Hz}$), 7.59 (1H, ddd, $J=1.2, 4.8, 8.0\text{Hz}$), 8.41 (1H, ddd, $J=1.6, 1.6, 8.0\text{Hz}$), 8.76 (1H, dd, $J=1.6, 4.8\text{Hz}$), 9.13 (1H, dd, $J=0.8, 2.0\text{Hz}$); ESI-MS m/z 664 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

[实施例 B30] (8E, 12E, 14E) - 7 - 乙酰氧基 - 3, 21 - 二苯甲酰氧基 - 6 - 羟基 - 6, 10, 12, 16, 20 - 五甲基 - 18, 19 - 环氧二十三碳 - 8, 12, 14 - 三烯 - 11 - 内酯 (化合物 B30-1) 和 (8E, 12E, 14E) - 7 - 乙酰氧基 - 3 - 苯甲酰氧基 - 6, 21 - 二羟基 - 6, 10, 12, 16, 20 - 五甲基 - 18, 19 - 环氧二十三碳 - 8, 12, 14 - 三烯 - 11 - 内酯 (化合物 B30-2) 和 (8E, 12E, 14E) - 7 - 乙酰氧基 - 21 - 苯甲酰氧基 - 3, 6 - 二羟基 - 6, 10, 12, 16, 20 - 五甲基 - 18, 19 - 环氧二十三碳 - 8, 12, 14 - 三烯 - 11 - 内酯 (化合物 B30-3)

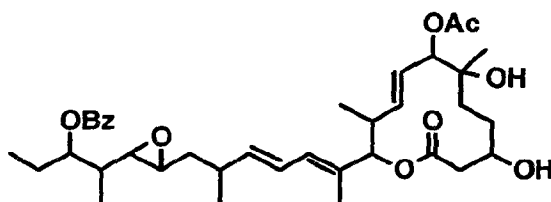
化合物 B30-1



化合物 B30-2



化合物 B30-3



将 (8E, 12E, 14E) - 7 - 乙酰氧基 - 3, 6, 21 - 三羟基 - 6, 10, 12, 16, 20 - 五甲基 - 18, 19 - 环氧二十三碳 - 8, 12, 14 - 三烯 - 11 - 内酯 (55.6mg, 103.6 μ mol) 的二氯甲烷 (1.0mL) 溶液用冰冷却, 加入二甲基氨基吡啶 (40.0mg, 327.4 μ mol)。搅拌约 30 分钟后, 加入苯甲酰氯 (19.0 μ L, 163.5 μ mol) 并升温至室温。搅拌 2.5 小时后, 用乙酸乙酯 (10mL) 稀释, 用纯化水 (2mL) 洗涤 2 次, 用饱和食盐水 (2mL) 洗涤。用无水硫酸钠干燥所得有机层, 过滤后浓缩。将所得粗产物用薄层色谱 (乙酸乙酯, MERCK 硅胶 60 F254, 0.5mm) 纯化, 得到标题化合物 B30-1 (15.0mg, 20.1 μ mol, 19.4%)、化合物 B30-2 (24.8mg, 38.7 μ mol, 37.4%) 和化合物 B30-3 (3.8mg, 5.9 μ mol, 5.7%), 分别为无色油状物。

化合物 B30-1

^1H -NMR 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.89 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 0.92 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 0.98 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.01 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.20 (3H, s), 1.32 - 1.41 (1H, m), 1.42 - 1.51 (1H, m), 1.53 - 1.68 (3H, m), 1.70 - 1.82 (4H, m), 1.73 (3H, d, $J=0.7\text{Hz}$), 2.06 (3H,

s), 2.35 – 2.47 (1H, m), 2.55 – 2.78 (5H, m), 5.02 (1H, d, J=11Hz), 5.06 (1H, d, J=10Hz), 5.08 – 5.15 (1H, m), 5.17 (1H, dt, J=5, 7Hz), 5.57 (1H, dd, J=9, 15Hz), 5.62 (1H, dd, J=10, 15Hz), 5.74 (1H, dd, J=10, 15Hz), 6.08 (1H, d, J=11Hz), 6.28 (1H, dd, J=10, 15Hz), 7.43 – 7.50 (4H, m), 7.58 – 7.62 (2H, m), 7.99 – 8.02 (2H, m), 8.03 – 8.08 (2H, m); FAB – MS m/z 745 (M+H)⁺.

化合物 B30-2

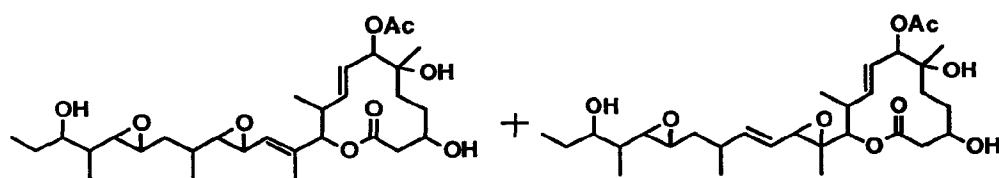
¹H – NMR 谱 (CD₃OD, 400MHz) δ (ppm) : 0.89 (3H, d, J=7Hz), 0.90 (3H, d, J=7Hz), 0.93 (3H, t, J=8Hz), 1.06 (3H, d, J=7Hz), 1.14 – 1.21 (1H, m), 1.20 (3H, s), 1.41 – 1.54 (4H, m), 1.59 – 1.68 (2H, m), 1.68 – 1.80 (2H, m), 1.75 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.40 – 2.50 (1H, m), 2.56 – 2.72 (2H, m), 2.64 (1H, dd, J=2, 8Hz), 2.69 (1H, dd, J=3, 15Hz), 2.76 (1H, dd, J=4, 15Hz), 3.50 (1H, dt, J=4, 8Hz), 5.03 (1H, d, J=11Hz), 5.06 (1H, d, J=10Hz), 5.03 – 5.14 (1H, m), 5.62 (1H, dd, J=10, 15Hz), 5.66 (1H, dd, J=8, 15Hz), 5.74 (1H, dd, J=10, 15Hz), 6.11 (1H, d, J=11Hz), 6.32 (1H, dd, J=10, 15Hz), 7.43 – 7.50 (2H, m), 7.58 – 7.62 (1H, m), 8.03 – 8.08 (2H, m); FAB – MS m/z 639 (M – H)⁻.

化合物 B30-3

¹H – NMR 谱 (CD₃OD, 400MHz) δ (ppm) : 0.86 (3H, d, J=7Hz), 0.92 (3H, t, J=8Hz), 0.99 (3H, d, J=7Hz), 1.02 (3H, d, J=7Hz), 1.18 (3H, s), 1.33 – 1.44 (3H, m), 1.54 – 1.70 (4H, m), 1.72 (3H, d, J=1.1Hz), 1.72 – 1.84 (2H, m), 2.06 (3H, s), 2.48 – 2.50 (1H, m), 2.51 (2H, d, J=3Hz), 2.50 – 2.62 (1H, m), 2.60 (1H, dd, J=2, 7Hz), 2.74 (1H, dt, J=2, 6Hz), 3.72 – 3.80 (1H, m), 5.03 (1H, d, J=11Hz), 5.04 (1H, d, J=10Hz), 5.18 (1H, dt, J=5, 7Hz), 5.55 (1H, dd, J=10, 15Hz), 5.57 (1H, dd, J=8, 15Hz), 5.69 (1H, dd, J=10, 15Hz), 6.05

(1H, d, J=11Hz), 6.28 (1H, dd, J=11, 15Hz), 7.46 – 7.53 (2H, m), 7.59 – 7.65 (1H, m), 7.99 – 8.05 (2H, m); FAB – MS m/z 641 (M + H)⁺.

[实施例 B31] (8E, 12E) - 7 - 乙酰氧基 - 3, 6, 21 - 三羟基 - 6, 10, 12, 16, 20 - 五甲基 - 14, 15, 18, 19 - 二环氧二十三碳 - 8, 12 - 二烯 - 11 - 内酯和 (8E, 14E) - 7 - 乙酰氧基 - 3, 6, 21 - 三羟基 - 6, 10, 12, 16, 20 - 五甲基 - 12, 13, 18, 19 - 二环氧二十三碳 - 8, 14 - 二烯 - 11 - 内酯 (化合物 B31)



化合物 B31

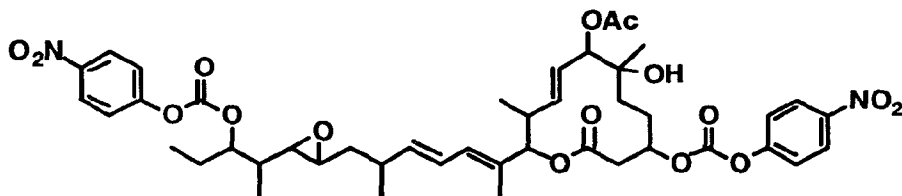
将 (8E, 12E, 14E) - 7 - 乙酰氧基 - 3, 6, 21 - 三羟基 - 6, 10, 12, 16, 20 - 五甲基 - 18, 19 - 环氧二十三碳 - 8, 12, 14 - 三烯 - 11 - 内酯 (21.7mg, 40.4 μ mol) 的二氯甲烷 (0.5ml) 溶液冷却至 -30℃, 加入 MCPBA (26.4mg, 76.5 μ mol), 搅拌 17.5 小时。升温至室温后, 加入饱和碳酸氢钠水溶液 (1.0mL) 并用氯仿 (12mL) 萃取。将所得有机层用无水硫酸钠干燥并过滤后浓缩。将所得粗产物用薄层色谱 (MERCK Silicagel 60 F254, 0.5mm, 展开液; 甲苯:丙酮=1:1) 纯化, 得到标题混合物 (9.3mg, 16.8 μ mol, 41.6%)。

¹H - NMR 谱 (CD₃OD, 400MHz) δ (ppm): 0.83 – 0.97 (23.6H, m), 0.98 – 1.12 (13.2H), 1.15 – 1.19 (8.7H, m), 1.21 – 1.40 (13.4H, m), 1.43 – 1.65 (17.8H, m), 1.70 – 1.84 (6.9H, m), 2.03 – 2.06 (8.9H, m), 2.43 – 2.77 (15.5H, m), 2.84 – 2.88 (1.6H, m), 3.40 – 3.47 (2.5H, m),

3.47 – 3.56 (2.7H, m), 3.70 – 3.80 (3.0H, m), 4.48 – 4.52 (1.0H, m), 5.00 – 5.08 (4.3H, m), 5.19 – 5.23 (1.4H, m), 5.39 – 5.46 (1.2H, m) 5.50 – 5.72 (5.91H, m), 5.92 – 6.00 (1.0H, m); FAB – MS m/z 553 ($M+H$)⁺.

[实施例 B32] (8E, 12E, 14E) – 7 – 乙酰氧基 – 6 – 羟基 – 6, 10, 12, 16, 20 – 五甲基 – 3, 21 – 二 (4 – 硝基 – 苯氧基羰基氧) – 18, 19 – 环氧二十三碳 – 8, 12, 14 – 三烯 – 11 – 内酯 (化合物 B32)

化合物 B32

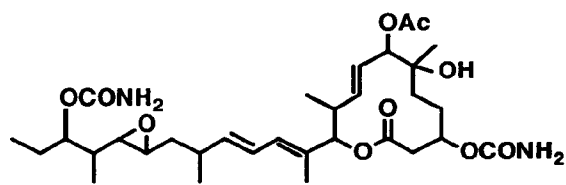


将 (8E, 12E, 14E) – 7 – 乙酰氧基 – 3, 6, 21 – 三羟基 – 6, 10, 12, 16, 20 – 五甲基 – 18, 19 – 环氧二十三碳 – 8, 12, 14 – 三烯 – 11 – 内酯 (32.1mg, 60.0 μ mol) 的二氯甲烷 (2.0mL) 溶液用冰冷却, 加入二甲基氨基吡啶 (4.2mg, 34.4 μ mol) 和三乙基胺 (85.0 μ L, 0.6mmol)。搅拌约 20 分钟后, 加入氯甲酸 4 – 硝基苯基酯 (61.8mg, 306.4 μ mol) 并升温至室温搅拌 2.5 小时。进一步在冰冷却下加入二甲基氨基吡啶 (4.2mg, 34.4 μ mol) 和氯甲酸 4 – 硝基苯基酯 (23.4mg, 116.4 μ mol) 并升温至室温。搅拌 1.5 小时后, 用乙酸乙酯 (20mL) 稀释, 用饱和碳酸氢钠水溶液 (4mL) 和饱和食盐水 (2mL) 洗涤。所得有机层用无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩。所得粗产物用硅胶柱色谱 (MERCK Silicagel 60、63-200 μ m、洗脱液; 己烷 : 乙酸乙酯 = 2 : 1) 纯化, 得到标题化合物 (23.3mg, 26.9 μ mol, 44.8%) 为无色油状物。

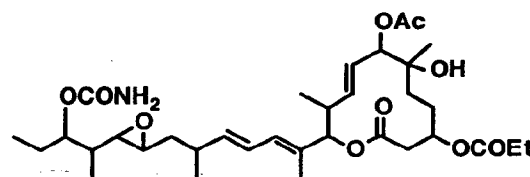
¹H – NMR 谱 (CD₃OD, 400MHz) δ (ppm) : 0.88 (1H, d, J=7Hz),

0.96 (3H, t, $J=8\text{Hz}$), 0.98 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.08 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.20 (3H, s), 1.39 – 1.48 (2H, m), 1.55 – 1.82 (7H, m), 1.74 (3H, d, $J=0.7\text{Hz}$), 2.06 (3H, s), 2.43 – 2.52 (1H, m), 2.55 – 2.63 (1H, m), 2.64 (1H, dd, $J=2, 8\text{Hz}$), 2.68 (1H, dd, $J=3, 15\text{Hz}$), 2.78 (1H, dt, $J=2, 6\text{Hz}$), 2.87 (1H, dd, $J=4, 15\text{Hz}$), 5.01 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 5.04 (1H, dd, $J=8, 15\text{Hz}$), 5.73 (1H, dd, $J=10, 15\text{Hz}$), 6.11 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 6.32 (1H, dd, $J=11, 15\text{Hz}$), 7.43 – 7.50 (4H, m), 8.27 – 8.32 (4H, m); FAB-MS m/z 867 ($M+H$)⁺.

[实施例 B33] (8E, 12E, 14E) - 7 - 乙酰氧基 - 3, 21 - 二氨基甲酰氧基 - 6 - 羟基 - 6, 10, 12, 16, 20 - 五甲基 - 18, 19 - 环氧二十三碳 - 8, 12, 14 - 三烯 - 11 - 内酯 (化合物 B33-1) 和 (8E, 12E, 14E) - 7 - 乙酰氧基 - 21 - 氨基甲酰氧基 - 3 - 乙基羰基氧基 - 6 - 羟基 - 6, 10, 12, 16, 20 - 五甲基 - 18, 19 - 环氧二十三碳 - 8, 12, 14 - 三烯 - 11 - 内酯 (化合物 B33-2)



化合物 B33-1



化合物 B33-2

将 (8E, 12E, 14E) - 7 - 乙酰氧基 - 6 - 羟基 - 6, 10, 12, 16, 20 - 五甲基 - 3, 21 - 二 (4 - 硝基 - 苯基羰基氧基) - 18, 19 - 环氧二十三碳 - 8, 12, 14 - 三烯 - 11 - 内酯 (42.2mg, 48.7 μmol) 溶于乙醇 (1.0mL) 中, 在冰冷却下加入 28% 氨水 (40 μL), 升温至室温并整夜搅拌。浓缩该反应液, 将所得粗产物用薄层色谱 (MERCK 硅胶 60 F254, 0.5mm、展开液; 乙酸乙酯: 己烷=5:1) 纯化, 得到标题化合物 B33-2 (6.0mg, 9.2 μmol , 18.9%) 和化合物 B33-1 (9.2mg, 14.8 μmol , 30.4%), 分别为

无色油状物。

化合物 B33-1

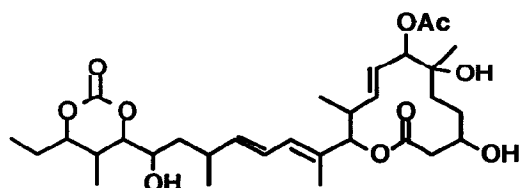
^1H -NMR 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm) : 0.88 (3H, d, $J=8\text{Hz}$), 0.89 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.07 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.17 (3H, s), 1.35 - 1.52 (4H, m), 1.55 - 1.73 (5H, m), 1.74 (3H, d, $J=0.7\text{Hz}$), 2.05 (3H, s), 2.41 - 2.50 (1H, m), 2.54 - 2.67 (3H, m), 2.58 (1H, dd, $J=2, 8\text{Hz}$), 2.72 (1H, dt, $J=2, 6\text{Hz}$), 4.67 - 4.74 (2H, m), 4.99 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 5.01 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 5.55 (1H, dd, $J=10, 15\text{Hz}$), 5.66 (1H, dd, $J=8, 15\text{Hz}$), 5.71 (1H, dd, $J=10, 15\text{Hz}$), 6.08 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 6.32 (1H, dd, $J=11, 15\text{Hz}$); FAB-MS m/z 623 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

化合物 B33-2

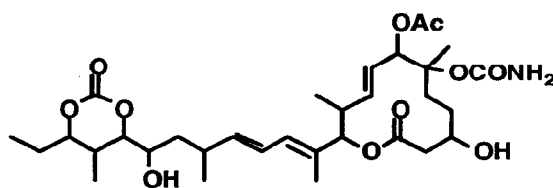
^1H -NMR 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm) : 0.88 (3H, d, $J=8\text{Hz}$), 0.89 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.07 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.18 (3H, s), 1.27 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.37 - 1.70 (9H, m), 1.74 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.41 - 2.50 (1H, m), 2.54 - 2.64 (3H, m), 2.69 - 2.76 (2H, m), 4.16 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 4.68 - 4.73 (2H, m), 4.98 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 5.02 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 5.57 (1H, dd, $J=10, 15\text{Hz}$), 5.66 (1H, dd, $J=8, 15\text{Hz}$), 5.71 (1H, dd, $J=10, 15\text{Hz}$), 6.09 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 6.31 (1H, dd, $J=11, 15\text{Hz}$); FAB-MS m/z 652 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[实施例 B34] (12E, 14E) - 7 - 乙酰氧基 - 3, 6, 18 - 三羟基 - 6, 10, 12, 16, 20 - 五甲基 - 19, 21 - 羰基二氧二十三碳 - 8, 12, 14 - 三烯 - 11 - 内酯 (化合物 B34-1) 和 (8E, 12E, 14E) - 7 - 乙酰氧基 - 6 - 氨基甲酰氧基 - 3, 18 - 二羟基 - 6, 10, 12, 16, 20 - 五甲基 - 19, 21 - 羰基二氧二十三碳 - 8, 12, 14 - 三烯 - 11 - 内酯 (化合物 B34-2)

化合物 B34-1



化合物 B34-2



用冰冷却 (8E, 12E, 14E) - 7 - 乙酰氧基 - 3 - 叔丁基二甲基甲硅烷氧基 - 6, 21 - 二羟基 - 6, 10, 12, 16, 20 - 五甲基 - 18, 19 - 环氧二十三碳 - 8, 12, 14 - 三烯 - 11 - 内酯 (28.5mg, 43.8 μ mol) 的二氯甲烷 (1.0mL) 溶液, 加入二甲基氨基吡啶 (7.4mg, 60.6 μ mol) 和三乙基胺 (38.0 μ L, 274.2 μ mol)。搅拌约 20 分钟后, 加入氯甲酸 4 - 硝基苯基酯 (27.2mg, 135.0 μ mol) 并升温至室温, 搅拌 16 小时。进一步在冰冷却下加入二甲基氨基吡啶 (9.2mg, 75.3 μ mol)、三乙基胺 (38.0 μ L, 274.2 μ mol) 和氯甲酸 4 - 硝基苯基酯 (35.9mg, 177.9 μ mol), 并升温至室温。搅拌 19 小时, 用乙酸乙酯 (20mL) 稀释, 用饱和碳酸氢钠水溶液 (1mL)、纯化水 (2mL) 和饱和食盐水 (2mL) 洗涤。用无水硫酸钠干燥所得有机层, 过滤后浓缩。将其溶解于四氢呋喃 (0.5mL) 中, 加入 28% 氨水 (60 μ L), 搅拌 1.5 小时。将该反应液用乙酸乙酯 (20mL) 稀释, 用纯化水 (2mL) 洗涤 2 次, 并用饱和食盐水 (2mL) 洗涤。用无水硫酸钠干燥所得有机层, 过滤后浓缩。将所得粗产物用薄层色谱 (MERCK 硅胶 60 F254, 0.5mm、展开液; 乙酸乙酯: 己烷=1:1) 纯化, 得到 (8E, 12E, 14E) - 7 - 乙酰氧基 - 3 - 叔丁基二甲基甲硅烷氧基 - 21 - 氨基甲酰氧基 - 6 - 羟基 - 6, 10, 12, 16, 20 - 五甲基 - 18, 19 - 环氧二十三碳 - 8, 12, 14 - 三烯 - 11 - 内酯 (18.5mg, 26.7 μ mol, 56.9% (2 步)) 和 (8E, 12E, 14E) - 7 - 乙酰氧基 - 3 - 叔丁基二甲基甲硅烷氧基 - 6, 21 - 二氨基甲酰氧基 - 6, 10, 12, 16, 20 - 五甲基 - 18, 19 - 环氧二十三碳 - 8, 12, 14 - 三烯 - 11 - 内酯 (10.5 mg, 14.2 μ mol, 30.3% (2 步))。将所得 (8E, 12E, 14E) - 7 - 乙酰氧基 - 3 - 叔丁基二甲基甲硅烷氧基 - 21 - 氨基甲酰氧基 - 6 - 羟基 - 6, 10, 12, 16, 20 - 五甲基 - 18, 19 - 环氧二十三碳 - 8,

12, 14 - 三烯 - 11 - 内酯溶于四氢呋喃 (0.1mL) 中, 加入纯化水 (0.2mL) 和乙酸 (0.3mL)。搅拌一整夜后, 用乙酸乙酯 (20mL) 稀释, 用饱和碳酸氢钠水溶液 (2mL)、纯化水 (2mL) 和饱和食盐水 (2mL) 洗涤。用无水硫酸钠干燥所得有机层, 过滤后浓缩。所得粗产物用制备性 HPLC (SHISEIDO Capcell pak C18, 10mmI.D. x 250mm, 乙腈 : 水=40 : 60, 4.0mL/min) 纯化, 得到标题化合物 B34-1 (5.98mg, 10.3 μ mol, 38.6%), 为无色油状物。另外, 将 (8E, 12E, 14E) - 7 - 乙酰氧基 - 3 - 叔丁基二甲基甲硅烷氧基 - 6, 21 - 二氨基甲酰氧基 - 6, 10, 12, 16, 20 - 五甲基 - 18, 19 - 环氧二十三碳 - 8, 12, 14 - 三烯 - 11 - 内酯溶于四氢呋喃 (0.1mL) 中, 加入纯化水 (0.2mL) 和乙酸 (0.3mL)。搅拌一整夜后, 用乙酸乙酯 (20mL) 稀释, 用饱和碳酸氢钠水溶液 (2mL)、纯化水 (2mL) 和饱和食盐水 (2mL) 洗涤。用无水硫酸钠干燥所得有机层, 过滤后浓缩。所得粗产物用制备性 HPLC (SHISEIDO Capcell pak C18, 10mmI.D. x 250mm, 乙腈 : 水=40 : 60, 4.0mL/min) 纯化, 得到标题化合物 B34-2 (3.66mg, 5.9 μ mol, 41.5%), 为无色油状物。

化合物 B34-1

^1H -NMR 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm) : 0.87 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.01 (3H, t, $J=8\text{Hz}$), 1.08 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.18 (3H, s), 1.33 - 1.42 (3H, m), 1.55 - 1.67 (3H, m), 1.74 (3H, d, $J=1.1\text{Hz}$), 1.69 - 1.83 (2H, m), 2.05 (3H, s), 2.32 - 2.40 (1H, m), 2.52 (2H, d, $J=4\text{Hz}$), 2.53 - 2.62 (2H, m), 3.55 (1H, ddd, $J=2, 10, 10\text{Hz}$), 3.74 - 3.81 (1H, m), 4.22 (1H, dd, $J=3, 9\text{Hz}$), 4.50 (1H, ddd, $J=2, 6, 8\text{Hz}$), 5.04 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 5.05 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 5.56 (1H, dd, $J=10, 15\text{Hz}$), 5.61 (1H, dd, $J=8, 15\text{Hz}$), 5.69 (1H, dd, $J=10, 15\text{Hz}$), 6.10 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 6.34 (1H, dd, $J=11, 15\text{Hz}$); FAB-MS m/z 579 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$.

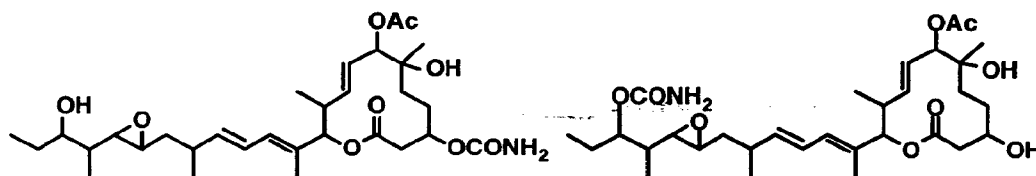
化合物 B34-2

^1H -NMR 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm) : 0.89 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.01 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.08 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.35 - 1.52 (2H, m), 1.54 - 1.67 (3H, m), 1.57 (3H, s), 1.71 - 1.85 (2H, m), 1.75 (3H, d, $J=1.1\text{Hz}$), 2.01 (3H, s), 2.31 - 2.40 (2H, m), 2.49 (2H, d, $J=4\text{Hz}$), 2.53 - 2.63 (2H, m), 3.55 (1H, ddd, $J=2, 10, 10\text{Hz}$), 3.75 - 3.81 (1H, m), 4.22 (1H, dd, $J=3, 9\text{Hz}$), 4.50 (1H, ddd, $J=2, 6, 8\text{Hz}$), 4.96 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 5.06 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 5.60 (1H, dd, $J=10, 15\text{Hz}$), 5.61 (1H, dd, $J=8, 15\text{Hz}$), 5.74 (1H, dd, $J=10, 15\text{Hz}$), 6.11 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 6.34 (1H, dd, $J=10, 15\text{Hz}$); FAB-MS m/z 646 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$, 622 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$.

[实施例 B35] (8E, 12E, 14E) - 7 - 乙酰氧基 - 3 - 氨基甲酰氧基 - 6, 21 - 二羟基 - 6, 10, 12, 16, 20 - 五甲基 - 18, 19 - 环氧二十三碳 - 8, 12, 14 - 三烯 - 11 - 内酯 (化合物 B35-1) 和 (8E, 12E, 14E) - 7 - 乙酰氧基 - 21 - 氨基甲酰氧基 - 3, 6 - 二羟基 - 6, 10, 12, 16, 20 - 五甲基 - 18, 19 - 环氧二十三碳 - 8, 12, 14 - 三烯 - 11 - 内酯 (化合物 B35-2)

化合物 B35-1

化合物 B35-2



用冰冷却 (8E, 12E, 14E) - 7 - 乙酰氧基 - 3, 6, 21 - 三羟基 - 6, 10, 12, 16, 20 - 五甲基 - 18, 19 - 环氧二十三碳 - 8, 12, 14 - 三烯 - 11 - 内酯 (105mg, 195.6 μmol) 的二氯甲烷 (4.0mL) 溶液, 加入二甲基氨基吡啶 (34.1mg, 279.1 μmol) 和三乙基胺 (165 μL , 1.18mmol)。搅拌约 20 分钟搅拌后, 加入氯甲酸 4 - 硝基苯基酯 (123.0mg, 610.2 μmol), 升温至室温搅拌 16 小时。将该反应液用乙酸乙酯 (40mL) 稀释, 用饱和

碳酸氢钠水溶液 (4mL) 洗涤 3 次, 并用纯化水 (4mL)、饱和食盐水 (4mL) 洗涤。有机层用无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩。所得粗产物用硅胶柱子 (MERCK Silicagel 60、63-200 μm 、洗脱液; 己烷: 乙酸乙酯=3:2-1:1) 和薄层色谱 (MERCK 硅胶 60 F254, 0.5mm、展开液; 乙酸乙酯: 己烷=4:1) 纯化, 得到 (8E, 12E, 14E) - 7 - 乙酰氧基 - 6, 21 - 二羟基 - 6, 10, 12, 16, 20 - 五甲基 - 3 - (4 - 硝基 - 苯基羧基氧基) - 18, 19 - 环氧二十三碳 - 8, 12, 14 - 三烯 - 11 - 内酯 (8.2mg, 11.7 μmol , 6.0%) 和 (8E, 12E, 14E) - 7 - 乙酰氧基 - 3, 6 - 二羟基 - 6, 10, 12, 16, 20 - 五甲基 - 21 - (4 - 硝基 - 苯基羧基氧基) - 18, 19 - 环氧二十三碳 - 8, 12, 14 - 三烯 - 11 - 内酯 (10.9mg, 15.5 μmol , 7.9%)。将所得 (8E, 12E, 14E) - 7 - 乙酰氧基 - 6, 21 - 二羟基 - 6, 10, 12, 16, 20 - 五甲基 - 3 - (4 - 硝基 - 苯基羧基氧基) - 18, 19 - 环氧二十三碳 - 8, 12, 14 - 三烯 - 11 - 内酯溶于四氢呋喃 (0.5mL) 中, 加入 28% 氨水 (20 μL), 搅拌 21.5 小时。将该反应液用乙酸乙酯 (20mL) 稀释, 用纯化水 (4mL) 洗涤 2 次, 并用饱和食盐水 (4mL) 洗涤。用无水硫酸钠干燥所得有机层, 过滤后浓缩。将所得粗产物用薄层色谱 (MERCK 硅胶 60 F254, 0.5mm、展开液; 乙酸乙酯) 纯化, 得到标题化合物 B35-1 (6.8mg, 11.7 μmol , 100.0%) 为无色油状物。另外, 将 (8E, 12E, 14E) - 7 - 乙酰氧基 - 3, 6 - 二羟基 - 6, 10, 12, 16, 20 - 五甲基 - 21 - (4 - 硝基 - 苯基羧基氧基) - 18, 19 - 环氧二十三碳 - 8, 12, 14 - 三烯 - 11 - 内酯溶于四氢呋喃 (0.5mL) 中, 加入 28% 氨水 (20 μL) 搅拌 21.5 小时。将该反应液用乙酸乙酯 (20mL) 稀释, 用纯化水 (4mL) 洗涤 2 次, 并用饱和食盐水 (4mL) 洗涤。用无水硫酸钠干燥所得有机层, 过滤后浓缩。将所得粗产物用薄层色谱 (MERCK 硅胶 60 F254, 0.5mm、展开液; 乙酸乙酯) 纯化, 得到标题化合物 B35-2 (8.0 mg, 13.8 μmol , 89.0 %), 为无色油状物。

化合物 B35-1

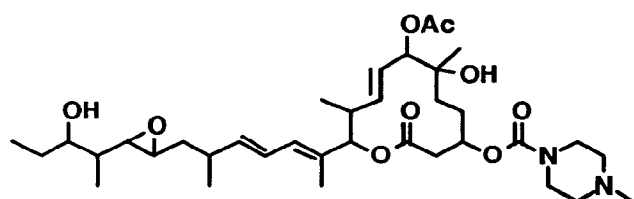
^1H - NMR 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.88 (3H, d, $J=7\text{Hz}$),

0.89 (3H, d, J=7Hz), 0.93 (3H, t, J=7Hz), 1.08 (3H, d, J=7Hz), 1.17 (3H, s), 1.17 - 1.24 (1H, m), 1.37 - 1.55 (5H, m), 1.56 - 1.72 (3H, m), 1.74 (3H, d, J=1.1Hz), 2.05 (3H, s), 2.42 - 2.51 (1H, m), 2.51 - 2.63 (3H, m), 2.65 (1H, dd, J=2, 8Hz), 2.72 (1H, dt, J=2, 6Hz), 3.50 (1H, dt, J=4, 8Hz), 4.66 - 4.73 (1H, m), 5.00 (1H, d, J=11Hz), 5.01 (1H, d, J=10Hz), 5.55 (1H, dd, J=10, 15Hz), 5.66 (1H, dd, J=8, 15Hz), 5.71 (1H, dd, J=10, 15Hz), 6.08 (1H, d, J=11Hz), 6.32 (1H, dd, J=10, 15Hz); FAB - MS m/z 580 (M+H)⁺.

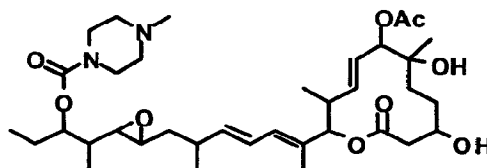
化合物 B35-2

¹H - NMR 谱 (CD₃OD, 400MHz) δ (ppm) : 0.87 (3H, d, J=7Hz), 0.89 (3H, t, J=7Hz), 0.90 (3H, d, J=7Hz), 1.07 (3H, d, J=7Hz), 1.18 (3H, s), 1.33 - 1.52 (4H, m), 1.55 - 1.67 (5H, m), 1.74 (3H, d, J=1.1Hz), 2.05 (3H, s), 2.42 - 2.52 (1H, m), 2.52 (2H, d, J=4Hz), 2.52 - 2.60 (1H, m), 2.58 (1H, dd, J=2, 5Hz), 2.72 (1H, dt, J=2, 6Hz), 3.74 - 3.80 (1H, m), 4.70 (1H, dt, J=6, 7Hz), 5.03 (1H, d, J=12Hz), 5.04 (1H, d, J=10Hz), 5.56 (1H, dd, J=10, 15Hz), 5.65 (1H, dd, J=8, 15Hz), 5.69 (1H, dd, J=10, 15Hz), 6.08 (1H, d, J=11Hz), 6.31 (1H, dd, J=10, 15Hz); FAB - MS m/z 580 (M+H)⁺.

[实施例 B36] (8E, 12E, 14E) -7-乙酰氧基-3-((4-甲基哌嗪-1-基) 羰基) 氧-6, 21-二羟基-6, 10, 12, 16, 20-五甲基-18, 19-环氧二十三碳-8, 12, 14-三烯-11-内酯 (化合物 B36-1) 和 (8E, 12E, 14E) -7-乙酰氧基-21-((4-甲基哌嗪-1-基) 羰基) 氧-3, 6-二羟基-6, 10, 12, 16, 20-五甲基-18, 19-环氧二十三碳-8, 12, 14-三烯-11-内酯 (化合物 B36-2)



化合物 B36-1



化合物 B36-2

用与实施例 B35 同样的方法合成了标题化合物 B36-1 (无色油状物) 和化合物 B36-2 (无色油状物)。

化合物 B36-1

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.88 (3H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 0.89 (3H, d, $J=5.5\text{Hz}$), 0.94 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.07 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 1.18 (3H, s), 1.15 – 1.22 (1H, m), 1.34 – 1.55 (5H, m), 1.57 – 1.72 (3H, m), 1.73 (3H, d, $J=1.1\text{Hz}$), 2.05 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.35 – 2.51 (5H, m), 2.52 – 2.63 (3H, m), 2.65 (1H, dd, $J=2.2, 8.1\text{Hz}$), 2.72 (1H, dt, $J=2.2, 5.9\text{Hz}$), 3.45-3.55 (4H, m), 3.55-3.69 (1H, m), 4.71-4.80 (1H, m), 4.97 (1H, d, $J=10.6\text{Hz}$), 5.02 (1H, d, $J=9.5\text{Hz}$), 5.56 (1H, dd, $J=9.9, 15.0\text{Hz}$), 5.66 (1H, dd, $J=8.4, 15.0\text{Hz}$), 5.71 (1H, dd, $J=9.9, 15.0\text{Hz}$), 6.09 (1H, d, $J=10.6\text{Hz}$), 6.32 (1H, dd, $J=10.6, 15.0\text{Hz}$); ESI-MS m/z 663 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 685 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

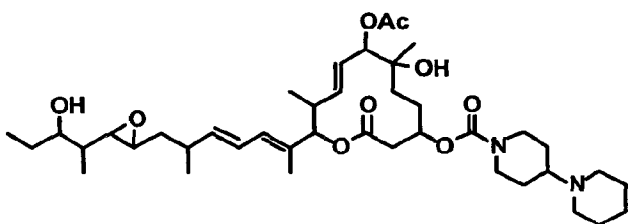
化合物 B36-2

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.87 (3H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 0.89 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 1.07 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 1.18 (3H, s), 1.33 – 1.69 (9H, m), 1.74 (3H, d, $J=1.1\text{Hz}$), 2.05 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.38-2.60 (6H, m), 2.51 (2H, d, $J=3.7\text{Hz}$), 2.55 (1H, dd, $J=2.2, 7.7\text{Hz}$), 2.71 (1H, dt, $J=2.2, 5.9\text{Hz}$), 3.44-3.53 (4H, m), 3.74 – 3.80 (1H, m), 4.75-4.83 (1H, m), 5.03 (1H, d, $J=10.6\text{Hz}$), 5.04 (1H, d, $J=9.5\text{Hz}$), 5.55 (1H, dd, $J=9.5, 15.0\text{Hz}$), 5.65 (1H, dd, $J=8.1, 15.0\text{Hz}$), 5.69 (1H, dd, $J=9.5, 15.0\text{Hz}$), 6.08 (1H, d, $J=11.0\text{Hz}$),

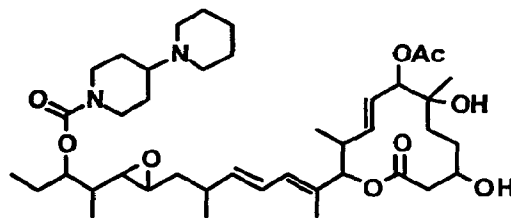
6.31 (1H, dd, J=11.0, 15.0Hz); ESI-MS m/z 663 (M+H)⁺, 685 (M+Na)⁺.

[实施例 B37] (8E, 12E, 14E) -7-乙酰氧基-3-((4-(哌啶-1-基)-哌啶-1-基)羰基)氧-6, 21-二羟基-6, 10, 12, 16, 20-五甲基-18, 19-环氧二十三碳-8, 12, 14-三烯-11-内酯 (化合物 B37-1) 和 (8E, 12E, 14E) -7-乙酰氧基-21-((4-(哌啶-1-基)-哌啶-1-基)羰基)-3, 6-二羟基-6, 10, 12, 16, 20-五甲基-18, 19-环氧二十三碳-8, 12, 14-三烯-11-内酯 (化合物 B37-2)

化合物 B37-1



化合物 B37-1



用与实施例 B35 同样的方法合成了标题化合物 B37-1 (无色油状物) 和化合物 B37-2 (无色油状物)。

化合物 B37-1

¹H-NMR 谱 (CD₃OD, 400MHz) δ (ppm): 0.88 (3H, d, J=5.1Hz), 0.89 (3H, d, J=5.5Hz), 0.94 (3H, t, J=7.3Hz), 1.07 (3H, d, J=6.6Hz), 1.14-1.20 (1H, m), 1.18 (3H, s), 1.34 - 1.56 (9H, m), 1.56 - 1.76 (7H, m), 1.73 (3H, d, J=1.1Hz), 1.83-1.92 (2H, m), 2.05 (3H, s), 2.42 - 2.65 (9H, m), 2.65 (1H, dd, J=2.2, 8.4Hz), 2.71 (1H, dt, J=2.2, 5.9Hz), 2.71-2.86 (2H, m), 3.50 (1H, dt, J=4.8, 8.8Hz), 4.12-4.33 (2H, m), 4.69-4.76 (1H, m), 4.97 (1H, d, J=10.6Hz), 5.02 (1H, d, J=9.5Hz), 5.56 (1H, dd, J=9.9, 15.0Hz), 5.65 (1H, dd, J=8.4, 15.0Hz), 5.71 (1H, dd, J=9.5, 15.0Hz), 6.09 (1H, d, J=11.0Hz), 6.32

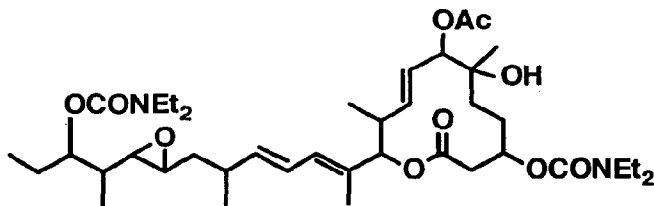
(1H, dd, J=11.0, 15.0Hz); ESI-MS m/z 731 (M+H)⁺, 753 (M+Na)⁺.

化合物 B37-2

¹H-NMR 谱 (CD₃OD, 400MHz) δ (ppm): 0.87 (3H, d, J=7.0Hz), 0.88 (3H, t, J=7.0Hz), 0.90 (3H, d, J=7.0Hz), 1.07 (3H, d, J=6.6Hz), 1.18 (3H, s), 1.30 - 1.53 (9H, m), 1.53-1.69 (8H, m), 1.74 (3H, d, J=1.1Hz), 1.86-1.93 (2H, m), 2.05 (3H, s), 2.41-2.65 (7H, m), 2.51 (2H, d, J=3.3Hz), 2.54 (1H, dd, J=2.2, 7.7Hz), 2.71 (1H, dt, J=2.2, 5.9Hz), 2.72-2.90 (2H, m), 3.75-3.80 (1H, m), 4.14 - 4.22 (2H, m), 4.73-4.80 (1H, m), 5.03 (1H, d, J=11.4Hz), 5.04 (1H, d, J=9.5Hz), 5.55 (1H, dd, J=9.5, 15.0Hz), 5.64 (1H, dd, J=8.4, 15.0Hz), 5.69 (1H, dd, J=9.5, 15.0Hz), 6.08 (1H, d, J=11.0Hz), 6.31 (1H, dd, J=11.0, 15.0Hz); ESI-MS m/z 731 (M+H)⁺, 753 (M+Na)⁺.

[实施例 B38] (8E, 12E, 14E) - 7 - 乙酰氧基 - 3, 21 - 双 (二乙基氨基甲酰氧基) - 6 - 羟基 - 6, 10, 12, 16, 20 - 五甲基 - 18, 19 - 环氧二十三碳 - 8, 12, 14 - 三烯 - 11 - 内酯 (化合物 B38)

化合物 B38



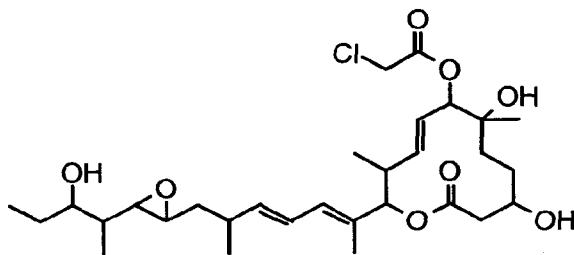
将 (8E, 12E, 14E) - 7 - 乙酰氧基 - 6 - 羟基 - 6, 10, 12, 16, 20 - 五甲基 - 3, 21 - 二 (4 - 硝基 - 苯基羧基) - 18, 19 - 环氧二十三碳 - 8, 12, 14 - 三烯 - 11 - 内酯 (12.6mg) 溶于四氢呋喃 (0.5mL) 中, 加入二

乙基胺 (20 μ L) 搅拌 21.0 小时。将该反应液用乙酸乙酯 (20mL) 稀释, 用纯化水 (4mL) 洗涤 2 次并用饱和食盐水 (4mL) 洗涤。用无水硫酸钠干燥所得有机层, 过滤后浓缩。将所得粗产物用薄层色谱 (MERCK 硅胶 60 F254, 0.5mm、展开液; 乙酸乙酯) 纯化, 得到标题化合物 (10.7mg, 14.5 μ mol, 100.0 %), 为无色油状物。

^1H -NMR 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.88 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 0.89 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 0.91 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.07 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.06 - 1.18 (12H, m), 1.18 (3H, s), 1.35 - 1.55 (4H, m), 1.56 - 1.73 (5H, m), 1.73 (3H, d, $J=0.7\text{Hz}$), 2.06 (3H, s), 2.40 - 2.51 (1H, m), 2.55 (1H, dd, $J=2, 8\text{Hz}$), 2.53 - 2.60 (2H, m), 2.63 (1H, dd, $J=4, 15\text{Hz}$), 2.71 (1H, dt, $J=2, 6\text{Hz}$), 3.25 - 3.32 (8H, m), 4.70 - 4.83 (2H, m), 4.97 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 5.03 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 5.56 (1H, dd, $J=10, 15\text{Hz}$), 5.65 (1H, dd, $J=9, 15\text{Hz}$), 5.72 (1H, dd, $J=10, 15\text{Hz}$), 6.09 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 6.31 (1H, dd, $J=11, 15\text{Hz}$); FAB-MS m/z 735 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

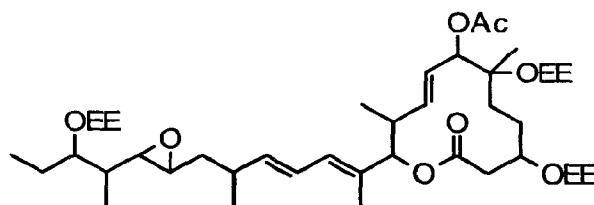
[实施例 B39] (8E, 12E, 14E) -7-氯乙酰氧基-3, 6, 21-三羟基-6, 10, 12, 16, 20-五甲基-18, 19-环氧二十三碳-8, 12, 14-三烯-11-内酯 (化合物 B39)

化合物 B39



(8E, 12E, 14E) -7-乙酰氧基-3, 6, 21-三 (1-乙氧基乙氧基) -6, 10,

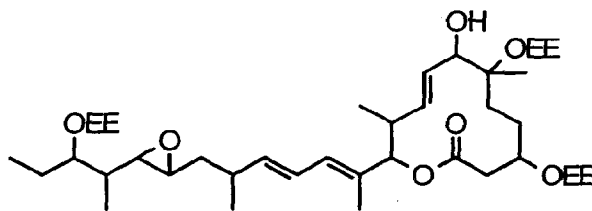
12, 16, 20-五甲基-18, 19-环氧二十三碳-8, 12, 14-三烯-11-内酯



在室温，向 (8E, 12E, 14E) -7-乙酰氧基-3, 6, 21-三羟基-6, 10, 12, 16, 20-五甲基-18, 19-环氧二十三碳-8, 12, 14-三烯-11-内酯 (200mg, 0.354mmol) 和乙基乙烯基醚 (521mg, 7.08mmol) 的二氯甲烷 (10mL) 溶液中，加入对甲苯磺酸吡啶鎓盐 (9mg, 35.4 μ mol)，在该温度搅拌一夜。向反应液中加入乙酸乙酯和水，用乙酸乙酯萃取，用无水硫酸镁干燥，过滤后，减压下浓缩。所得残留物用硅胶柱色谱 (Kanto 硅胶 60N, 40-50 μ m; 乙酸乙酯-己烷, 1:4 \rightarrow 1:3 \rightarrow 1:1) 纯化，得到标题化合物 (250mg, 94%)，为无色油状物。

ESI-MS m/z 775 ($M+Na$)⁺.

(8E, 12E, 14E) -3, 6, 21-三 (1-乙氧基乙氧基) -7-羟基-6, 10, 12, 16, 20-五甲基-18, 19-环氧二十三碳-8, 12, 14-三烯-11-内酯

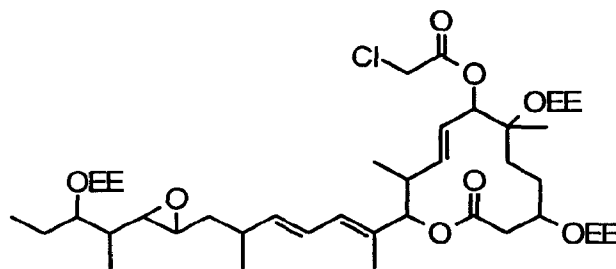


在室温，向 (8E, 12E, 14E) -7-乙酰氧基-3, 6, 21-三 (1-乙氧基乙氧基) -6, 10, 12, 16, 20-五甲基-18, 19-环氧二十三碳-8, 12, 14-三烯-11-内酯 (250mg, 0.332mmol) 的甲醇 (5mL) 溶液中，加入碳酸钾 (138mg, 0.996mmol)，在该温度搅拌 2 小时。向反应液中加入乙酸 (60mg, 1mmol)、

乙酸乙酯和水,用乙酸乙酯萃取。有机层用水洗,接着用无水硫酸镁干燥,过滤后减压下浓缩。所得残留物用硅胶柱色谱(Kanto 硅胶 60N, 40-50 μm ; 乙酸乙酯-己烷, 1:2 \rightarrow 1:1)纯化,得到标题化合物(242mg, 100%),为无色油状物。

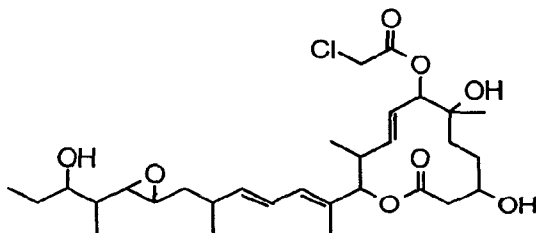
ESI-MS m/z 734 ($M+Na$)⁺.

(8E, 12E, 14E) -7-氯乙酰氧基-3, 6, 21-三(1-乙氧基乙氧基)-6, 10, 12, 16, 20-五甲基-18, 19-环氧二十三碳-8, 12, 14-三烯-11-内酯



在室温,向(8E, 12E, 14E) -3, 6, 21-三(1-乙氧基乙氧基)-7-羟基-6, 10, 12, 16, 20-五甲基-18, 19-环氧二十三碳-8, 12, 14-三烯-11-内酯(17.4mg, 24.4 μmol)和三乙基胺(25mg, 0.244mmol)的二氯甲烷(2mL)溶液中,加入氯乙酸酐(21.5mg, 0.122mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液和二甲基氨基吡啶(1.2mg, 10 μmol),在该温度搅拌1小时。向反应液中加入乙酸乙酯和水,用乙酸乙酯萃取,用无水硫酸镁干燥,过滤后,减压下浓缩。所得残留物用硅胶柱色谱(Kanto 硅胶 60N, 40-50 μm ; 乙酸乙酯-己烷, 1:4)纯化,得到标题化合物(18.1mg, 94%),为无色油状物。

(8E, 12E, 14E) -7-氯乙酰氧基-3, 6, 21-三羟基-6, 10, 12, 16, 20-五甲基-18, 19-环氧二十三碳-8, 12, 14-三烯-11-内酯

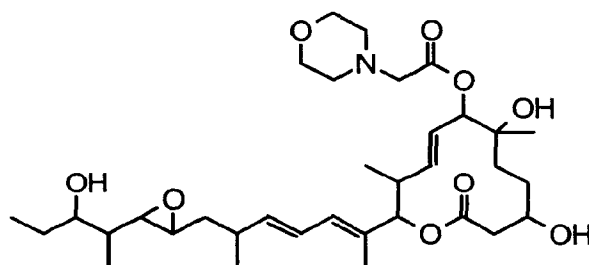


向 (8E, 12E, 14E) -7-氯乙酰氧基-3, 6, 21-三 (1-乙氧基乙氧基) -6, 10, 12, 16, 20-五甲基-18, 19-环氧二十三碳-8, 12, 14-三烯-11-内酯 (3.2mg, 4.06 μ mol) 的甲醇 (1mL) 溶液中加入对甲苯磺酸吡啶鎓盐 (1mg, 4.1 μ mol), 在室温搅拌 1 小时。将反应液减压下浓缩, 所得残留物用薄层色谱 (MERCK 硅胶 60 F254, 0.2mm, 展开液; 乙酸乙酯-己烷, 2 : 1) 纯化, 得到标题化合物 (1.6mg, 70%), 为无色油状物。

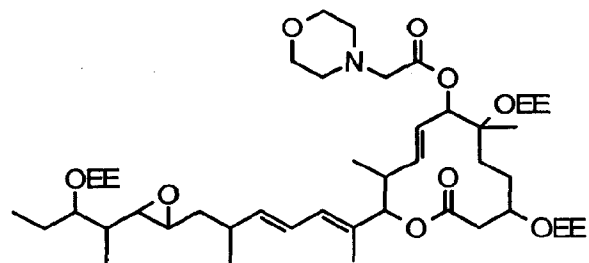
$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm) : 0.79 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.80 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.84 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 0.98 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.05-1.13 (4H, m), 1.25-1.31 (2H, m), 1.32-1.58 (6H, m), 1.65 (3H, d, $J=0.8\text{Hz}$), 2.32-2.52 (4H, m), 2.56 (1H, dd, $J=2.4, 8.4\text{Hz}$), 2.62 (1H, dt, $J=2.4, 6.0\text{Hz}$), 3.41 (1H, dt, $J=4.4, 8.4\text{Hz}$), 3.66-3.72 (1H, m), 4.09 (1H, d, $J=14.8\text{Hz}$), 4.15 (1H, d, $J=14.8\text{Hz}$), 4.95 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 5.00 (1H, d, $J=9.6\text{Hz}$), 5.53 (1H, dd, $J=9.6, 15.2\text{Hz}$), 5.56 (1H, dd, $J=8.0, 14.4\text{Hz}$), 5.62 (1H, dd, $J=9.2, 15.2\text{Hz}$), 6.00 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 6.23 (1H, dd, $J=10.8, 15.2\text{Hz}$); ESI-MS m/z 593 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

[实施例 B40] (8E, 12E, 14E) -3, 6, 21-三羟基-6, 10, 12, 16, 20-五甲基-7- (吗啉-4-基) 乙酰氧基-18, 19-环氧二十三碳-8, 12, 14-三烯-11-内酯 (化合物 B40)

化合物 B40

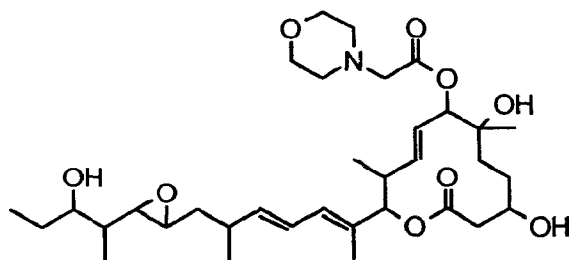


(8E, 12E, 14E) -3, 6, 21-三 (1-乙氧基乙氧基) -7- (吗啉-4-基) 乙酰氧基-6, 10, 12, 16, 20-五甲基-18, 19-环氧二十三碳-8, 12, 14-三烯-11-内酯



在室温向 (8E, 12E, 14E) -7-氯乙酰氧基-3, 6, 21-三 (1-乙氧基乙氧基) -6, 10, 12, 16, 20-五甲基-18, 19-环氧二十三碳-8, 12, 14-三烯-11-内酯 (8.1mg, 10.3 μ mol) 的 N, N-二甲基甲酰胺 (1mL) 溶液中, 加入吗啉 (9mg, 0.103mmol), 在 60°C 搅拌 1 小时。向反应液中加入乙酸乙酯和水, 用乙酸乙酯萃取, 有机层用水洗。所得有机层用无水硫酸镁干燥, 过滤后, 减压下浓缩。所得残留物用硅胶柱色谱 (Kanto 硅胶 60N, 40-50 μ m; 乙酸乙酯-己烷, 1:2 \rightarrow 1:1) 纯化, 得到标题化合物 (7.3mg, 85%), 为无色油状物。

(8E, 12E, 14E) -3, 6, 21-三羟基-6, 10, 12, 16, 20-五甲基-7- (吗啉-4-基) 乙酰氧基-18, 19-环氧二十三碳-8, 12, 14-三烯-11-内酯

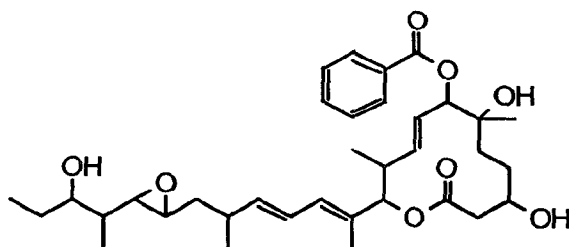


向 (8E, 12E, 14E) -3, 6, 21-三 (1-乙氧基乙氧基) -6, 10, 12, 16, 20-五甲基-7- (吗啉-4-基) 乙酰氧基-18, 19-环氧二十三碳-8, 12, 14-三烯-11-内酯 (7.3mg, 8.71 μ mol) 的甲醇 (1mL) 溶液中加入对甲苯磺酸吡啶鎓盐 (2.2mg, 8.71 μ mol), 在室温搅拌一整夜。将反应液在减压下浓缩, 向所得残留物中加入乙酸乙酯和水, 饱和碳酸氢钠水溶液, 用乙酸乙酯萃取。所得有机层用无水硫酸镁干燥, 过滤后, 减压下浓缩。所得残留物用薄层色谱 (MERCK 硅胶 60 F254, 0.2mm, 展开液; 甲醇-二氯甲烷, 1 : 19) 纯化, 得到标题化合物 (4.4mg, 82%), 为无色油状物。

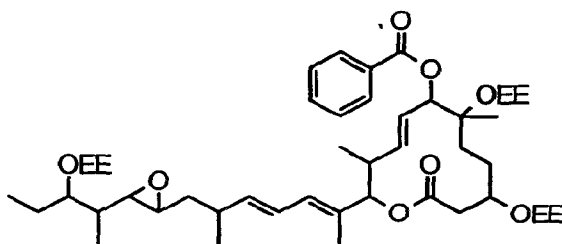
$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm) : 0.87 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 0.93 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.08 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.14-1.22 (4H, m), 1.34-1.67 (8H, m), 1.74 (3H, d, $J=0.8\text{Hz}$), 2.42-2.61 (8H, m), 2.65 (1H, dd, $J=2.4, 8.0\text{Hz}$), 2.72 (1H, dt, $J=2.4, 6.0\text{Hz}$), 3.28 (2H, s), 3.51 (1H, dt, $J=4.4, 8.8\text{Hz}$), 3.71 (4H, t, $J=4.8\text{Hz}$), 3.75-3.81 (1H, m), 5.04 (1H, d, $J=10.4\text{Hz}$), 5.11 (1H, d, $J=9.6\text{Hz}$), 5.60 (1H, dd, $J=9.6, 15.2\text{Hz}$), 5.65 (1H, dd, $J=8.4, 14.8\text{Hz}$), 5.70 (1H, dd, $J=9.6, 15.2\text{Hz}$), 6.09 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 6.32 (1H, dd, $J=10.8, 15.2\text{Hz}$); ESI-MS m/z 622 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[实施例 B41] (8E, 12E, 14E) -7-苯甲酰氧基-3, 6, 21-三羟基-6, 10, 12, 16, 20-五甲基-18, 19-环氧二十三碳-8, 12, 14-三烯-11-内酯 (化合物 B41)

化合物 B41

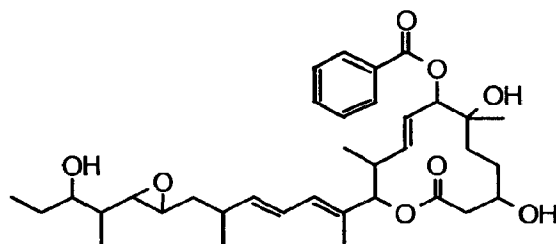


(8E, 12E, 14E) -7-苯甲酰氧基-3, 6, 21-三 (1-乙氧基乙氧基) -6, 10, 12, 16, 20-五甲基-18, 19-环氧二十三碳-8, 12, 14-三烯-11-内酯



在氮气氛围下，在 -40°C 向 (8E, 12E, 14E) -3, 6, 21-三 (1-乙氧基乙氧基) -7-羟基-6, 10, 12, 16, 20-五甲基-18, 19-环氧二十三碳-8, 12, 14-三烯-11-内酯 (10mg, $14\mu\text{mol}$) 的四氢呋喃 (1mL) 溶液中滴入 LiHMDS (1.0M 四氢呋喃溶液, $81\mu\text{L}$, $81\mu\text{mol}$)。在该温度搅拌 15 分钟后，滴入苯甲酰氯 (17.8mg, $125\mu\text{mol}$) 的四氢呋喃 (0.4mL) 溶液，在 0°C 搅拌 7 小时。向反应液中加入乙酸乙酯和水，用乙酸乙酯萃取。所得有机层用无水硫酸镁干燥，过滤后，减压下浓缩。所得残留物用硅胶柱色谱 (Kanto 硅胶 60N, $40-50\mu\text{m}$; 乙酸乙酯-己烷, 1:4) 纯化，得到标题化合物 (6.1mg, 54%)，为无色油状物。

(8E, 12E, 14E) -7-苯甲酰氧基-3, 6, 21-三羟基-6, 10, 12, 16, 20-五甲基-18, 19-环氧二十三碳-8, 12, 14-三烯-11-内酯

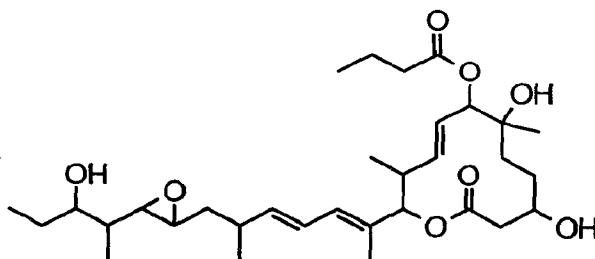


向 (8E, 12E, 14E) -7-苯甲酰氧基-3, 6, 21-三 (1-乙氧基乙氧基) -6, 10, 12, 16, 20-五甲基-18, 19-环氧二十三碳-8, 12, 14-三烯-11-内酯 (6.1mg, 7.48 μ mol) 的甲醇 (1mL) 溶液中加入对甲苯磺酸吡啶铈盐 (2mg, 7.5 μ mol), 在室温搅拌 1 小时。将反应液在减压下浓缩, 向所得残留物中加入乙酸乙酯和水、饱和碳酸氢钠水溶液, 用乙酸乙酯萃取。所得有机层用无水硫酸镁干燥, 过滤后, 减压下浓缩。所得残留物用薄层色谱 (MERCK 硅胶 60 F254, 0.2mm, 展开液; 乙酸乙酯-己烷, 2:1) 纯化, 得到标题化合物 (3.3mg, 74%), 为无色油状物。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.88 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.89 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.93 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.08 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.13-1.23 (1H, m), 1.25 (3H, s), 1.40-1.55 (5H, m), 1.58-1.74 (3H, m), 1.75 (3H, s), 2.43-2.64 (4H, m), 2.65 (1H, dd, $J=2.4, 7.6\text{Hz}$), 2.71 (1H, dd, $J=2.4, 6.0\text{Hz}$), 3.50 (1H, dt, $J=4.4, 8.8\text{Hz}$), 3.78-3.84 (1H, m), 5.08 (1H, d, $J=10.4\text{Hz}$), 5.29 (1H, d, $J=9.6\text{Hz}$), 5.66 (1H, dd, $J=8.8, 15.2\text{Hz}$), 5.69 (1H, dd, $J=10.0, 15.2\text{Hz}$), 5.82 (1H, dd, $J=9.6, 15.2\text{Hz}$), 6.10 (1H, d, $J=10.4\text{Hz}$), 6.32 (1H, dd, $J=10.8, 15.2\text{Hz}$), 7.47 (2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.60 (1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 8.12 (2H, d, $J=7.6\text{Hz}$); ESI-MS m/z 621 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

[实施例 B42] (8E, 12E, 14E) -7-丁酰氧基-3, 6, 21-三羟基-6, 10, 12, 16, 20-五甲基-18, 19-环氧二十三碳-8, 12, 14-三烯-11-内酯 (化合物 B42)

化合物 B42



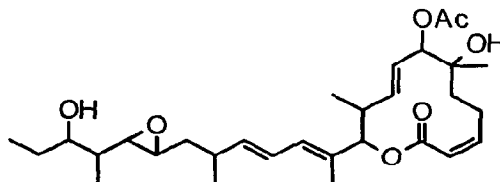
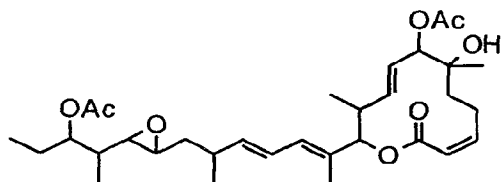
用与实施例 B39 同样的方法以 (8E, 12E, 14E) -3, 6, 21-三(1-乙氧基乙氧基)-7-羟基-6, 10, 12, 16, 20-五甲基-18, 19-环氧二十三碳-8, 12, 14-三烯-11-内酯作为起始物, 合成了标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.87 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 0.93 (6H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.08 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.18 (3H, s), 1.19-1.70 (11H, m), 1.74 (3H, d, $J=0.8\text{Hz}$), 2.32 (2H, dt, $J=2.4, 9.6\text{Hz}$), 2.42-2.60 (2H, m), 2.52 (2H, d, $J=3.2\text{Hz}$), 2.65 (1H, dd, $J=2.0, 8.0\text{Hz}$), 2.72 (1H, dt, $J=2.0, 5.6\text{Hz}$), 3.50 (1H, dt, $J=4.4, 4.4\text{Hz}$), 3.74-3.84 (1H, m), 5.05 (1H, d, $J=10.4\text{Hz}$), 5.06 (1H, d, $J=9.6\text{Hz}$), 5.57 (1H, dd, $J=9.6, 15.2\text{Hz}$), 5.65 (1H, dd, $J=8.4, 14.8\text{Hz}$), 5.69 (1H, dd, $J=10.0, 15.2\text{Hz}$), 6.09 (1H, d, $J=11.2\text{Hz}$), 6.32 (1H, dd, $J=11.6, 14.8\text{Hz}$); ESI-MS m/z 587 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

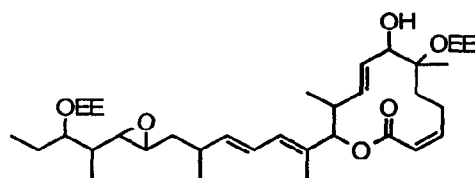
[实施例 B43] (2Z, 8E, 12E, 14E) -7, 21-二乙酰氧基-6-羟基-6, 10, 12, 16, 20-五甲基-18, 19-环氧二十三碳-2, 8, 12, 14-四烯-11-内酯 (化合物 B43-1) 和 (2Z, 8E, 12E, 14E) -7-乙酰氧基-6, 21-二羟基-6, 10, 12, 16, 20-五甲基-18, 19-环氧二十三碳-2, 8, 12, 14-四烯-11-内酯 (化合物 B43-2)

化合物 B43-1

化合物 B43-2

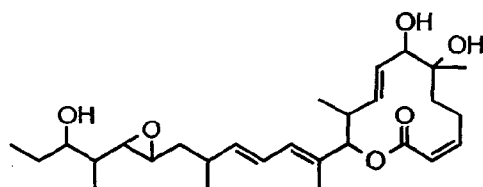


(2Z, 8E, 12E, 14E) -6, 21-二 (1-乙氧基乙氧基) -7-羟基-6, 10, 12, 16, 20-五甲基-18, 19-环氧二十三碳-2, 8, 12, 14-四烯-11-内酯



在氮气氛围下，在 -40°C 向 (8E, 12E, 14E) -3, 6, 21-三 (1-乙氧基乙氧基) -7-羟基-6, 10, 12, 16, 20-五甲基-18, 19-环氧二十三碳-8, 12, 14-三烯-11-内酯 (10.8mg, $15.2\mu\text{mol}$) 的四氢呋喃 (2mL) 溶液中滴入双 (三甲基甲硅烷基) 氨基锂 (1.0M 四氢呋喃溶液, $50\mu\text{L}$, $50\mu\text{mol}$)。在该温度搅拌 20 分钟后，滴入烟酰氯盐酸盐 (5.7mg, $30.4\mu\text{mol}$) 的四氢呋喃-三乙基胺 (四氢呋喃: 0.5mL, 三乙基胺: 1 滴) 溶液，在 0°C 搅拌 30 分钟。向反应液中加入乙酸乙酯和水，用乙酸乙酯萃取。所得有机层用无水硫酸镁干燥，过滤后，减压下浓缩。所得残留物用硅胶柱色谱 (Kanto 硅胶 60N, $40-50\mu\text{m}$; 乙酸乙酯-己烷, 1:4) 纯化，得到标题化合物 (6.3mg, 67%)，无色油状物。

(2Z, 8E, 12E, 14E) -6, 7, 21-三羟基-6, 10, 12, 16, 20-五甲基-18, 19-环氧二十三碳-2, 8, 12, 14-四烯-11-内酯

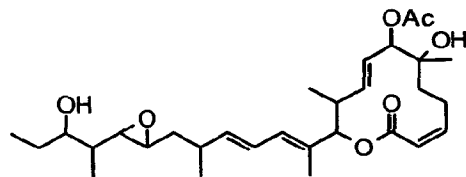
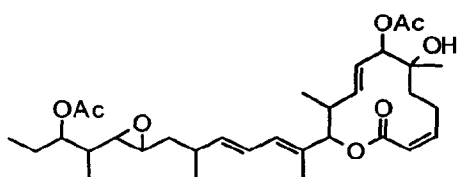


向 (2Z, 8E, 12E, 14E) -6, 21-二 (1-乙氧基乙氧基) -7-羟基-6, 10, 12, 16, 20-五甲基-18, 19-环氧二十三碳-2, 8, 12, 14-四烯-11-内酯 (6.3mg, 10.1 μ mol) 的甲醇 (1.5mL) 溶液中加入对甲苯磺酸吡啶鎓盐 (2mg, 7.7 μ mol), 在室温搅拌 1 小时。将反应液在减压下浓缩, 向所得残留物中加入乙酸乙酯和水、饱和碳酸氢钠水溶液, 用乙酸乙酯萃取。所得有机层用无水硫酸镁干燥, 过滤后减压下浓缩。所得残留物用薄层色谱 (MERCK 硅胶 60 F254, 0.2mm, 展开液; 乙酸乙酯-己烷, 4 : 3) 纯化, 得到标题化合物 (3.3mg, 68%), 为无色油状物。
ESI-MS m/z 499 ($M+Na$)⁺.

(2Z, 8E, 12E, 14E) -7, 21-二乙酰氧基-6-羟基-6, 10, 12, 16, 20-五甲基-18, 19-环氧二十三碳-2, 8, 12, 14-四烯-11-内酯 (化合物 B43-1)
和 (2Z, 8E, 12E, 14E) -7-乙酰氧基-6, 21-二羟基-6, 10, 12, 16, 20-五甲基-18, 19-环氧二十三碳-2, 8, 12, 14-四烯-11-内酯 (化合物 B43-2)

化合物 B43 - 1

化合物 B43 - 2



向 (8E, 12E, 14E) -6, 7, 21-三羟基-6, 10, 12, 16, 20-五甲基-18, 19-环氧二十三碳-2, 8, 12, 14-四烯-11-内酯 (3.3mg, 6.9 μ mol)、三乙基胺 (3.6mg, 35 μ mol)、二甲基氨基吡啶 (0.4mg, 3.5 μ mol) 的二氯甲烷 (1mL) 溶液中滴入乙酸酐 (0.74mg, 7 μ mol) 的二氯甲烷 (0.1mL) 溶液, 在氮气氛围下, 在室温搅拌 30 分钟。滴入乙酸酐 (0.2mg, 1.9 μ mol) 的二氯甲烷 (20 μ L) 溶液, 在该温度搅拌 30 分钟。进一步滴入乙酸酐 (0.2mg, 1.9 μ mol) 的二氯甲烷 (20 μ L) 溶液, 在该温度搅拌 30 分钟。向反应液中加入乙酸乙酯和水, 用乙酸乙酯萃取。所得有机层用无水硫酸

镁干燥，过滤后、减压下浓缩。所得残留物用薄层色谱（MERCK 硅胶 60 F254, 0.2mm, 展开液；乙酸乙酯-己烷, 4 : 5）纯化，得到标题化合物 B43-1 (0.8mg, 21%) 和化合物 B43-2 (2.6mg, 73%)，分别为无色油状物。

化合物 B43-1

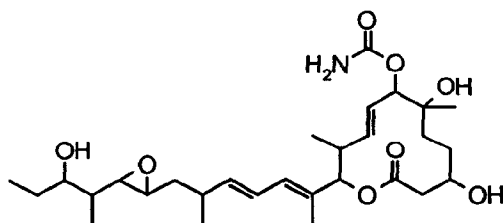
$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm) : 0.87 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 0.92 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.08 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.19 (3H, s), 1.27-1.32 (1H, m), 1.39-1.49 (3H, m), 1.58-1.68 (4H, m), 1.73 (3H, d, $J=0.8\text{Hz}$), 2.05 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.18-2.29 (1H, m), 2.41-2.51 (2H, m), 2.54 (1H, dd, $J=2.4, 8.0\text{Hz}$), 2.57-2.67 (1H, m), 2.72 (1H, dt, $J=2.0, 6.0\text{Hz}$), 4.82-4.88 (1H, m), 5.02 (1H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 5.60-5.77 (4H, m), 6.04-6.14 (2H, m), 6.32 (1H, dd, $J=10.8, 15.2\text{Hz}$); ESI-MS m/z 583 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺.

化合物 B43-2

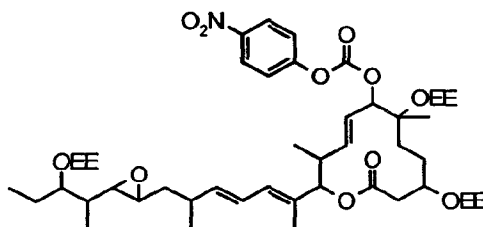
$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm) : 0.90 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.92 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.93 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.08 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.14-1.24 (4H, m), 1.40-1.56 (4H, m), 1.59-1.68 (2H, m), 1.72 (3H, d, $J=1.2\text{Hz}$), 2.06 (3H, s), 2.17-2.29 (1H, m), 2.41-2.52 (2H, m), 2.56-2.67 (2H, m), 2.72 (1H, dt, $J=2.4, 6.0\text{Hz}$), 3.51 (1H, dt, $J=4.4, 8.8\text{Hz}$), 4.84-4.87 (1H, m), 5.02 (1H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 5.62-5.77 (4H, m), 6.04-6.13 (2H, m), 6.33 (1H, dd, $J=10.8, 15.2\text{Hz}$); ESI-MS m/z 541 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺.

[实施例 B44] (8E, 12E, 14E) -7-氨基甲酰氧基-3, 6, 21-三羟基-6, 10, 12, 16, 20-五甲基-18, 19-环氧二十三碳-8, 12, 14-三烯-11-内酯 (化合物 B44)

化合物 B44

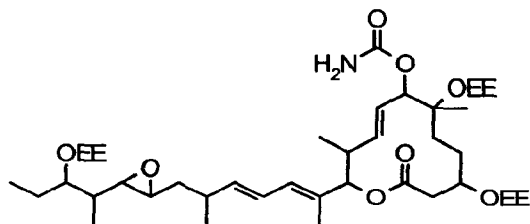


(8E, 12E, 14E) -3, 6, 21-三 (1-乙氧基乙氧基) -6, 10, 12, 16, 20-五甲基-7- (4-硝基苯氧基) 羧基氧基-18, 19-环氧二十三碳-8, 12, 14-三烯-11-内酯



向 (8E, 12E, 14E) -3, 6, 21-三 (1-乙氧基乙氧基) -7-羟基-6, 10, 12, 16, 20-7-五甲基-18, 19-环氧二十三碳-8, 12, 14-三烯-11-内酯 (35mg, 49.2 μ mol)、三乙基胺 (61mg, 600 μ mol)、二甲基氨基吡啶 (4mg, 30 μ mol) 的二氯甲烷 (2.5mL) 溶液中滴入氯甲酸 4-硝基苯基酯 (62mg, 300 μ mol) 的二氯甲烷 (2.5mL) 溶液, 在氮气氛围下, 在室温搅拌 2.5 小时。向反应液中加入乙酸乙酯和水、饱和碳酸氢钠水溶液, 用乙酸乙酯萃取后, 有机层用水洗涤。所得有机层用无水硫酸镁干燥, 过滤后, 减压下浓缩、得到标题粗化合物 (92.2mg), 为黄色油状物。不纯化在下一反应中使用。

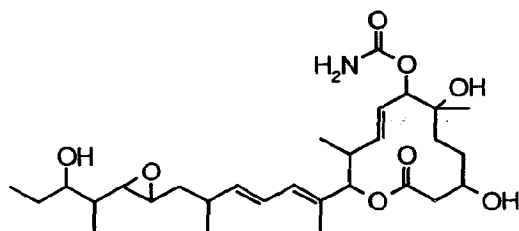
(8E, 12E, 14E) -7-氨基甲酰氧基-3, 6, 21-三 (1-乙氧基乙氧基) -6, 10, 12, 16, 20-五甲基-18, 19-环氧二十三碳-8, 12, 14-三烯-11-内酯



向粗 (8E, 12E, 14E) -3, 6, 21-三 (1-乙氧基乙氧基) -6, 10, 12, 16, 20-五甲基-7- (4-硝基苯氧基) 羧基氧基-18, 19-环氧二十三碳-8, 12, 14-三烯-11-内酯 (10mg, 约 $5.3 \mu\text{mol}$) 的四氢呋喃 (1.5mL) 溶液中, 滴入 28% 氨水 ($20 \mu\text{L}$, $300 \mu\text{mol}$), 在室温搅拌 3 小时。向反应液中加入乙酸乙酯和水, 用乙酸乙酯萃取。所得有机层用无水硫酸镁干燥, 过滤后、减压下浓缩。所得残留物用薄层色谱 (MERCK 硅胶 60 F254, 0.2mm, 展开液; 乙酸乙酯-己烷, 1:1) 纯化, 得到标题化合物 (3.6mg, 90%, 2 步), 为无色油状物。

(8E, 12E, 14E) -7-氨基甲酰氧基-3, 6, 21-三羟基-6, 10, 12, 16, 20-五甲基-18, 19-环氧二十三碳-8, 12, 14-三烯-11-内酯 (化合物 B44)

化合物 B44



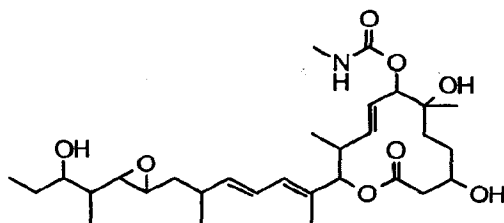
向 (8E, 12E, 14E) -7-氨基甲酰氧基-3, 6, 21-三 (1-乙氧基乙氧基) -6, 10, 12, 16, 20-五甲基-18, 19-环氧二十三碳-8, 12, 14-三烯-11-内酯 (3.6mg, $4.77 \mu\text{mol}$) 的甲醇 (1mL) 溶液中加入对甲苯磺酸吡啶鎓盐 (1.2mg, $4.8 \mu\text{mol}$), 在室温搅拌 3 小时。将反应液减压下浓缩, 向所得残留物中加入乙酸乙酯和水、饱和碳酸氢钠水溶液, 用乙酸乙酯萃取。所

得有机层用无水硫酸镁干燥，过滤后，减压下浓缩。所得残留物用薄层色谱 (MERCK 硅胶 60 F254, 0.2mm, 展开液; 甲醇-二氯甲烷, 1 : 29) 纯化, 得到标题化合物 (1.9mg, 74%), 为无色油状物。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm) : 0.89 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.93 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.08 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.14-1.23 (4H, m), 1.32-1.67 (8H, m), 1.74 (3H, d, $J=0.8\text{Hz}$), 2.41-2.62 (4H, m), 2.65 (1H, dd, $J=2.4, 8.4\text{Hz}$), 2.72 (1H, dt, $J=2.4, 6.0\text{Hz}$), 3.51 (1H, dt, $J=4.8, 8.8\text{Hz}$), 3.74-3.80 (1H, m), 4.85-4.89 (1H, m), 5.04 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 5.54 (1H, dd, $J=10.0, 15.2\text{Hz}$), 5.65 (1H, dd, $J=8.4, 15.2\text{Hz}$), 5.69 (1H, dd, $J=10.0, 15.2\text{Hz}$), 6.09 (1H, d, $J=9.6\text{Hz}$), 6.32 (1H, dd, $J=10.8, 14.8\text{Hz}$); ESI-MS m/z 560 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

[实施例 B45] (8E, 12E, 14E) -3, 6, 21-三羟基-6, 10, 12, 16, 20-五甲基-7-N-甲基氨基甲酰氧基-18, 19-环氧二十三碳-8, 12, 14-三烯-11-内酯 (化合物 B45)

化合物 B45



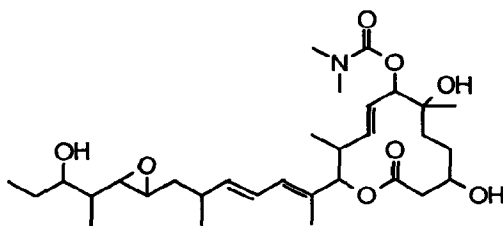
用与实施例 B44 同样的方法合成了标题化合物 (无色油状物)。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm) : 0.88 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.93 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.08 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.14-1.23 (4H, m), 1.31-1.67 (8H, m), 1.74 (3H, d, $J=0.8\text{Hz}$), 2.42-2.61

(4H, m), 2.65 (1H, dd, $J=2.4, 6.8\text{Hz}$), 2.68-2.75 (4H, m), 3.51 (1H, dt, $J=4.8, 8.8\text{Hz}$), 3.74-3.80 (1H, m), 4.87-4.91 (1H, m), 5.04 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 5.55 (1H, dd, $J=9.6, 15.2\text{Hz}$), 5.65 (1H, dd, $J=8.8, 15.2\text{Hz}$), 5.68 (1H, dd, $J=9.6, 15.2\text{Hz}$), 6.09 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 6.32 (1H, dd, $J=10.8, 15.2\text{Hz}$); ESI-MS m/z 574 ($M+\text{Na}$)⁺.

[实施例 B46] (8E, 12E, 14E) -3, 6, 21-三羟基-6, 10, 12, 16, 20-五甲基-7-N, N-二甲基氨基甲酰氧基-18, 19-环氧二十三碳-8, 12, 14-三烯-11-内酯 (化合物 B46)

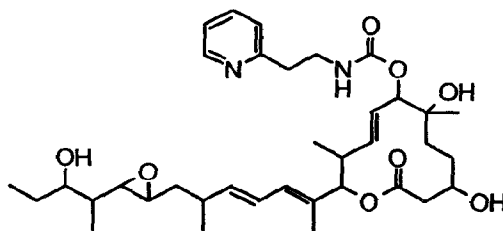
化合物 B46



用实施例 B44 同样的方法合成了标题化合物 (无色油状物)。

¹H-NMR 谱 (CD₃OD, 400MHz) δ (ppm) : 0.88 (3H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.93 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.08 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.14-1.23 (4H, m), 1.33-1.68 (8H, m), 1.74 (3H, d, $J=1.2\text{Hz}$), 2.42-2.61 (4H, m), 2.65 (1H, dd, $J=2.0, 8.4\text{Hz}$), 2.72 (1H, dt, $J=2.4, 6.0\text{Hz}$), 2.89 (3H, s), 2.98 (3H, s), 3.51 (1H, dt, $J=4.4, 8.4\text{Hz}$), 3.75-3.81 (1H, m), 4.91 (1H, d, $J=9.6\text{Hz}$), 5.04 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 5.55 (1H, dd, $J=10.0, 15.2\text{Hz}$), 5.65 (1H, dd, $J=8.4, 15.2\text{Hz}$), 5.72 (1H, dd, $J=10.0, 15.2\text{Hz}$), 6.09 (1H, d, $J=11.2\text{Hz}$), 6.32 (1H, dd, $J=10.8, 14.8\text{Hz}$); ESI-MS m/z 588 ($M+\text{Na}$)⁺.

[实施例 B47] (8E, 12E, 14E) -3, 6, 21-三羟基-6, 10, 12, 16, 20-五甲基-7-N- (2- (2-吡啶基) 乙基) 氨基甲酰氧基-18, 19-环氧二十三碳-8,

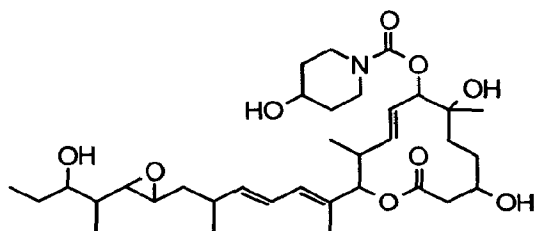
12, 14-三烯-11-内酯 (化合物 B47)**化合物 B47**

用与实施例 B44 同样的方法合成了标题化合物 (无色油状物)。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.88 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.93 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.08 (3H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 1.14-1.24 (4H, m), 1.28-1.67 (8H, m), 1.74 (3H, s), 2.42-2.61 (4H, m), 2.65 (1H, dd, $J=2.0, 8.4\text{Hz}$), 2.72 (1H, dt, $J=2.4, 6.0\text{Hz}$), 2.96 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 3.42-3.54 (3H, m), 3.74-3.80 (1H, m), 4.84-4.90 (1H, m), 5.04 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 5.53 (1H, dd, $J=9.6, 15.2\text{Hz}$), 5.65 (1H, dd, $J=8.4, 14.8\text{Hz}$), 5.67 (1H, dd, $J=9.6, 15.2\text{Hz}$), 6.09 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 6.32 (1H, dd, $J=10.8, 15.2\text{Hz}$), 7.26 (1H, dd, $J=5.2, 7.2\text{Hz}$), 7.31 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.75 (1H, dt, $J=1.6, 7.6\text{Hz}$), 8.45 (1H, d, $J=4.8\text{Hz}$); ESI-MS m/z 665 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

[实施例 B48] (8E, 12E, 14E) -3, 6, 21-三羟基-7-((4-羟基哌啶-1-基)羰基)氧-6, 10, 12, 16, 20-五甲基-18, 19-环氧二十三碳-8, 12, 14-三烯-11-内酯 (化合物 B48)

化合物 B48

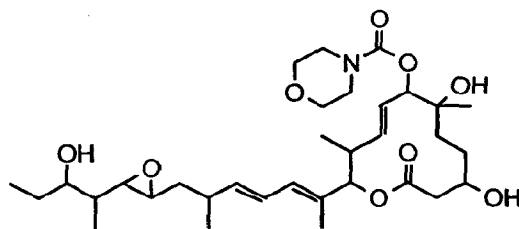


用与实施例 B44 同样的方法合成了标题化合物 (无色油状物)。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.89 (3H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.93 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.08 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.14-1.23 (4H, m), 1.30-1.67 (10H, m), 1.74 (3H, s), 1.79-1.86 (2H, m), 2.42-2.62 (4H, m), 2.65 (1H, dd, $J=2.0, 8.4\text{Hz}$), 2.72 (1H, dt, $J=2.0, 6.0\text{Hz}$), 2.99-3.23 (2H, m), 3.51 (1H, dt, $J=4.4, 8.8\text{Hz}$), 3.74-4.13 (4H, m), 4.92 (1H, d, $J=9.6\text{Hz}$), 5.05 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 5.57 (1H, dd, $J=10.0, 15.2\text{Hz}$), 5.65 (1H, dd, $J=8.4, 14.8\text{Hz}$), 5.71 (1H, dd, $J=9.6, 14.8\text{Hz}$), 6.09 (1H, d, $J=10.4\text{Hz}$), 6.32 (1H, dd, $J=10.8, 14.8\text{Hz}$); ESI-MS m/z 644 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

[实施例 B49] (8E, 12E, 14E) -3, 6, 21-三羟基-6, 10, 12, 16, 20-五甲基-7-((吗啉-4-基)羰基)氧-18, 19-环氧二十三碳-8, 12, 14-三烯-11-内酯 (化合物 B49)

化合物 B49

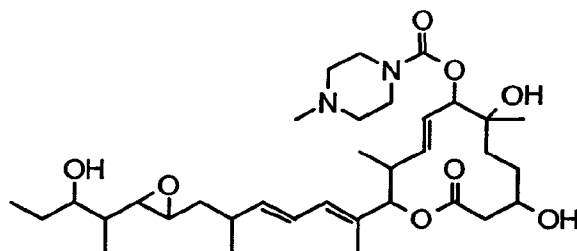


用与实施例 B44 同样的方法合成了标题化合物 (无色油状物)。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm) : 0.89 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 0.93 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.08 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.14-1.23 (4H, m), 1.30-1.67 (8H, m), 1.74 (3H, s), 2.42-2.61 (4H, m), 2.65 (1H, dd, $J=2.4, 8.4\text{Hz}$), 2.72 (1H, dt, $J=2.4, 6.0\text{Hz}$), 3.35-3.68 (9H, m), 3.75-3.81 (1H, m), 4.95 (1H, d, $J=9.6\text{Hz}$), 5.04 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 5.57 (1H, dd, $J=9.6, 15.2\text{Hz}$), 5.65 (1H, dd, $J=8.4, 14.8\text{Hz}$), 5.71 (1H, dd, $J=9.6, 15.2\text{Hz}$), 6.09 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 6.32 (1H, dd, $J=10.8, 14.8\text{Hz}$); ESI-MS m/z 630 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

[实施例 B50] (8E, 12E, 14E) -3, 6, 21-三羟基-6, 10, 12, 16, 20-五甲基-7-((4-甲基哌嗪-1-基) 羰基) 氧-18, 19-环氧二十三碳-8, 12, 14-三烯-11-内酯 (化合物 B50)

化合物 B50



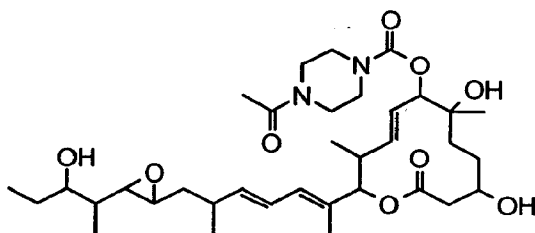
用与实施例 B44 同样的方法合成了标题化合物 (无色油状物)。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm) : 0.89 (3H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.93 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.08 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.14-1.23 (4H, m), 1.31-1.67 (8H, m), 1.74 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.37-2.62 (8H, m), 2.65 (1H, dd, $J=2.0, 8.4\text{Hz}$), 2.72 (1H, dt, $J=2.0, 6.0\text{Hz}$), 3.39-3.71 (5H, m), 3.75-3.81 (1H, m), 4.93 (1H, d, $J=9.6\text{Hz}$), 5.04 (1H, d, $J=10.4\text{Hz}$), 5.57 (1H, dd, $J=10.0, 15.2\text{Hz}$), 5.65 (1H, dd, $J=8.4, 15.2\text{Hz}$), 5.71 (1H, dd, $J=9.6, 14.8\text{Hz}$), 6.09 (1H, d, $J=10.0\text{Hz}$),

6.32 (1H, dd, J=10.8, 14.8Hz); ESI-MS m/z 621 (M+H)⁺.

[实施例 B51] (8E, 12E, 14E) -7- ((4-乙酰基哌嗪-1-基) 羰基) 氧-3, 6, 21-三羟基-6, 10, 12, 16, 20-五甲基-18, 19-环氧二十三碳-8, 12, 14-三烯-11-内酯 (化合物 B51)

化合物 B51

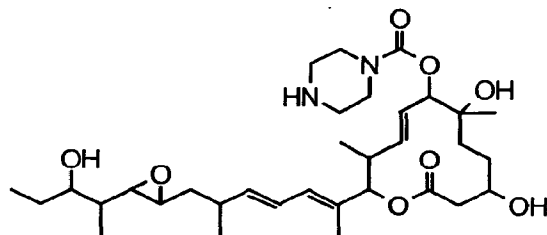


用与实施例 B44 同样的方法合成了标题化合物 (无色油状物)。

¹H-NMR 谱 (CD₃OD, 400MHz) δ (ppm) : 0.88 (3H, d, J=6.8Hz), 0.90 (3H, d, J=7.2Hz), 0.93 (3H, t, J=7.6Hz), 1.08 (3H, d, J=6.8Hz), 1.14-1.23 (4H, m), 1.32-1.68 (8H, m), 1.74 (3H, d, J=1.2Hz), 2.12 (3H, s), 2.41-2.62 (4H, m), 2.65 (1H, dd, J=2.4, 8.4Hz), 2.71 (1H, dt, J=2.0, 6.0Hz), 3.35-3.72 (9H, m), 3.74-3.82 (1H, m), 4.96 (1H, d, J=9.6Hz), 5.04 (1H, d, J=10.4Hz), 5.58 (1H, dd, J=9.6, 15.2Hz), 5.65 (1H, dd, J=8.4, 14.8Hz), 5.72 (1H, dd, J=9.6, 15.2Hz), 6.09 (1H, d, J=10.8Hz), 6.32 (1H, dd, J=10.8, 14.8Hz); ESI-MS m/z 671 (M+Na)⁺.

[实施例 B52] (8E, 12E, 14E) -3, 6, 21-三羟基-6, 10, 12, 16, 20-五甲基-7- ((哌嗪-1-基) 羰基) 氧-18, 19-环氧二十三碳-8, 12, 14-三烯-11-内酯 (化合物 B52)

化合物 B52

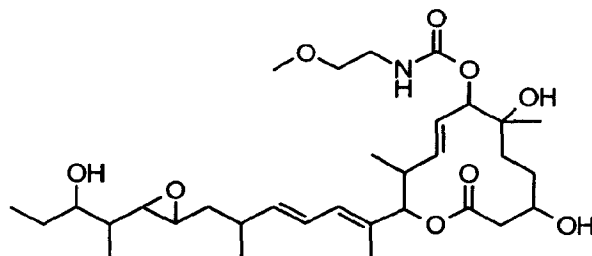


用与实施例 B44 同样的方法合成了标题化合物 (无色油状物)。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.89 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.93 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.08 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.11-1.23 (4H, m), 1.26-1.67 (8H, m), 1.74 (3H, s), 2.42-2.62 (4H, m), 2.65 (1H, dd, $J=2.0, 8.4\text{Hz}$), 2.69-2.81 (5H, m), 3.36-3.69 (5H, m), 3.75-3.82 (1H, m), 4.94 (1H, d, $J=9.6\text{Hz}$), 5.04 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 5.57 (1H, dd, $J=10.0, 15.2\text{Hz}$), 5.66 (1H, dd, $J=8.8, 15.6\text{Hz}$), 5.71 (1H, dd, $J=9.6, 15.2\text{Hz}$), 6.09 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 6.32 (1H, dd, $J=10.8, 14.8\text{Hz}$); ESI-MS m/z 607 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[实施例 B53] (8E, 12E, 14E) -3, 6, 21-三羟基-7- (N- (2-甲氧基乙基)) 氨基甲酰氧基-6, 10, 12, 16, 20-五甲基-18, 19-环氧二十三碳-8, 12, 14-三烯-11-内酯 (化合物 53)

化合物 B53



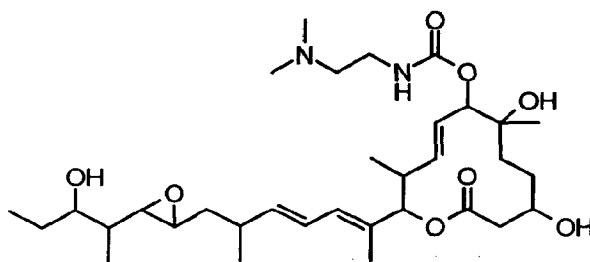
用与实施例 B44 同样的方法得到标题化合物为无色油状物。

化合物 B53

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CD_3OD , 500MHz) δ (ppm) : 0.90 (3H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 0.91 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 0.94 (3H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 1.09 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 1.16-1.26 (1H, m), 1.21 (3H, s), 1.28-1.68 (8H, m), 1.75 (3H, s), 2.42-2.62 (4H, m), 2.66 (1H, dd, $J=2.5, 8.5\text{Hz}$), 2.73 (1H, dt, $J=2.0, 6.0\text{Hz}$), 3.25-3.32 (2H, m), 3.34 (3H, m), 3.44 (2H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 3.48-3.51 (1H, m), 3.74-3.82 (1H, m), 4.90 (1H, d, $J=9.5\text{Hz}$), 5.05 (1H, d, $J=10.5\text{Hz}$), 5.56 (1H, dd, $J=10.0, 15.0\text{Hz}$), 5.62-5.76 (2H, m), 6.09 (1H, d, $J=10.0\text{Hz}$), 6.32 (1H, dd, $J=11.0, 15.0\text{Hz}$); ESI-MS m/z 618 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

[实施例 B54] (8E, 12E, 14E) -7- (N- (2-二甲基氨基) 乙基) 氨基甲酰氧基-3, 6, 21-三羟基-6, 10, 12, 16, 20-五甲基-18, 19-环氧二十三碳-8, 12, 14-三烯-11-内酯 (化合物 B54)

化合物 B54



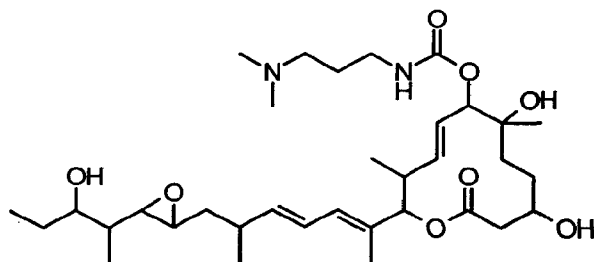
用与实施例 B44 同样的方法, 得到标题化合物为无色油状物。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CD_3OD , 500MHz) δ (ppm) : 0.89 (3H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 0.94 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.09 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 1.16-1.26 (1H, m), 1.21 (3H, s), 1.28-1.68 (8H, m), 1.75 (3H, s), 2.26 (6H, s), 2.44 (2H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 2.44-2.62 (4H, m), 2.67 (1H, dd, $J=2.0, 8.5\text{Hz}$), 2.73 (1H, dt, $J=2.0, 6.0\text{Hz}$), 3.25 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$),

3.48-3.54 (1H, m), 3.75-3.82 (1H, m), 4.90 (1H, d, J=10.0Hz), 5.05 (1H, d, J=11.0Hz), 5.63-5.74 (2H, m), 6.09 (1H, d, J=10.5Hz), 6.32 (1H, dd, J=11.0, 15.0Hz); ESI-MS m/z 609 (M+H)⁺.

[实施例 B55] (8E, 12E, 14E) -7- (N- (3-二甲基氨基) 丙基) 氨基甲酰氧基-3, 6, 21-三羟基-6, 10, 12, 16, 20-五甲基-18, 19-环氧二十三碳-8, 12, 14-三烯-11-内酯 (化合物 B55)

化合物 B55

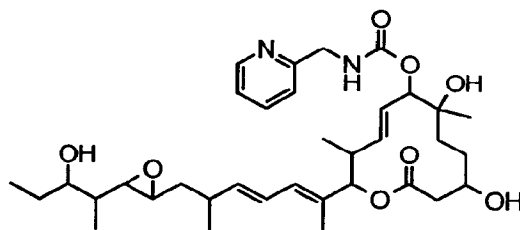


用与实施例 B44 同样的方法得到标题化合物为无色油状物。

¹H-NMR 谱 (CD₃OD, 500MHz) δ (ppm): 0.89 (3H, d, J=7.0Hz), 0.91 (3H, d, J=7.0Hz), 0.94 (3H, t, J=7.0Hz), 1.09 (3H, d, J=7.0Hz), 1.16-1.72 (11H, m), 1.21 (3H, s), 1.75 (3H, s), 2.24 (6H, s), 2.36 (2H, t, J=8.0Hz), 2.42-2.62 (4H, m), 2.66 (1H, dd, J=2.0, 8.0Hz), 2.73 (1H, dt, J=2.0, 9.0Hz), 3.14 (2H, t, J=7.0Hz), 3.48-3.55 (1H, m), 3.75-3.82 (1H, m), 4.90 (1H, d, J=10.5Hz), 5.05 (1H, d, J=10.5Hz), 5.64-5.74 (2H, m), 6.09 (1H, d, J=10.5Hz), 6.32 (1H, dd, J=11.0, 15.0Hz); ESI-MS m/z 623 (M+H)⁺.

[实施例 B56] (8E, 12E, 14E) -3, 6, 21-三羟基-6, 10, 12, 16, 20-五甲基-7-N- (2-吡啶基甲基) 氨基甲酰氧基-18, 19-环氧二十三碳-8, 12, 14-三烯-11-内酯 (化合物 B54)

化合物 B56

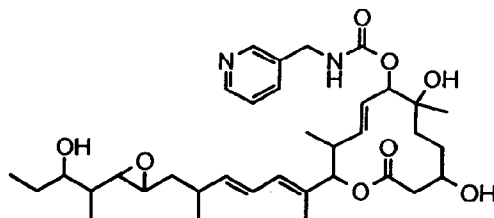


用与实施例 B44 同样的方法得到标题化合物为无色油状物。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.88 (3H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 0.89 (3H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 0.94 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.08 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.16-1.64 (9H, m), 1.23 (3H, s), 1.74 (3H, s), 2.40-2.60 (2H, m), 2.52 (2H, d, $J=4.0\text{Hz}$), 2.64 (1H, dd, $J=2.4, 8.4\text{Hz}$), 2.72 (1H, dt, $J=2.4, 5.6\text{Hz}$), 3.43 - 3.52 (1H, m), 3.70-3.81 (1H, m), 4.40 (2H, s), 4.95 (1H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 5.04 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 5.56 (1H, dd, $J=9.2, 15.6\text{Hz}$), 5.65 (1H, dd, $J=8.8, 15.2\text{Hz}$), 5.73 (1H, dd, $J=10.4, 15.2\text{Hz}$), 6.08 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 6.32 (1H, dd, $J=11.2, 15.2\text{Hz}$), 7.29 (1H, t, $J=5.6\text{Hz}$), 7.37 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.80 (1H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 8.47 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$); ESI-MS m/z 629 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 651 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

[实施例 B57] (8E, 12E, 14E) - 3, 6, 21 - 三羟基 - 6, 10, 12, 16, 20 - 五甲基 - 7 - N - (3-吡啶基甲基) 氨基甲酰氧基 - 18, 19 - 环氧二十三碳 - 8, 12, 14-三烯 - 11 - 内酯 (化合物 B57)

化合物 B57

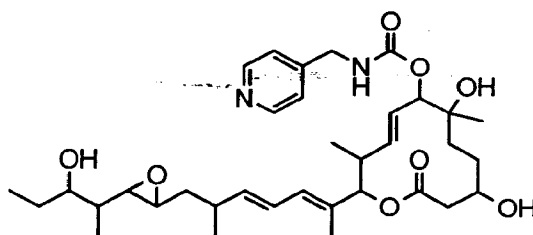


用与实施例 B44 同样的方法得到标题化合物为无色油状物。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm) : 0.87 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.93 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.08 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.17-1.66 (9H, m), 1.21 (3H, s), 1.74 (3H, s), 2.40-2.60 (2H, m), 2.52 (2H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 2.65 (1H, dd, $J=2.4, 8.4\text{Hz}$), 2.72 (1H, dt, $J=2.4, 6.0\text{Hz}$), 3.43 - 3.54 (1H, m), 3.72-3.82 (1H, m), 4.33 (2H, s), 4.92 (1H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 5.04 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 5.55 (1H, dd, $J=10.0, 15.2\text{Hz}$), 5.65 (1H, dd, $J=8.4, 14.8\text{Hz}$), 5.70 (1H, dd, $J=9.6, 15.6\text{Hz}$), 6.08 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 6.32 (1H, dd, $J=10.8, 14.8\text{Hz}$), 7.39 (1H, dd, $J=5.2, 8.0\text{Hz}$), 7.77 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 8.42 (1H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 8.47 (1H, brs); ESI-MS m/z 651 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺.

[实施例 B58] (8E, 12E, 14E) - 3, 6, 21 - 三羟基 - 6, 10, 12, 16, 20 - 五甲基 - 7 - N - (4-吡啶基甲基) 氨基甲酰氧基 - 18, 19 - 环氧二十三碳 - 8, 12, 14-三烯 - 11 - 内酯 (化合物 B58)

化合物 B58



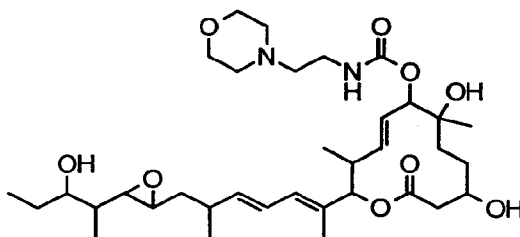
用与实施例 B44 同样的方法得到标题化合物为无色油状物。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm) : 0.88 (3H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 0.89 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.94 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.08 (3H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 1.15-1.66 (9H, m), 1.23 (3H, s), 1.74 (3H, s), 2.46-2.62 (4H, m),

2.65 (1H, dd, $J=2.0, 8.4\text{Hz}$), 2.72 (1H, dt, $J=2.4, 6.0\text{Hz}$), 3.46 – 3.55 (1H, m), 3.72-3.82 (1H, m), 4.35 (2H, s), 4.93 (1H, d, $J=9.6\text{Hz}$), 5.04 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 5.56 (1H, dd, $J=9.6, 15.2\text{Hz}$), 5.65 (1H, dd, $J=8.4, 14.8\text{Hz}$), 5.72 (1H, dd, $J=9.6, 15.2\text{Hz}$), 6.09 (1H, d, $J=11.2\text{Hz}$), 6.32 (1H, dd, $J=10.8, 14.8\text{Hz}$), 7.34 (2H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 8.45 (2H, dd, $J=1.6, 4.8\text{Hz}$); ESI-MS m/z 629 ($M+H$)⁺, 651 ($M+Na$)⁺.

[实施例 B59] (8E, 12E, 14E) - 3, 6, 21 - 三羟基 - 6, 10, 12, 16, 20 - 五甲基 - 7 - N - (2 - (吗啉-4-基) 乙基) 氨基甲酰氧基 - 18, 19 - 环氧二十三碳 - 8, 12, 14-三烯 - 11 - 内酯 (化合物 B59)

化合物 B59

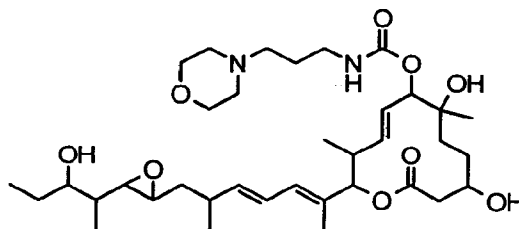


用与实施例 B44 同样的方法得到标题化合物为无色油状物。

¹H-NMR 谱 (CD₃OD, 400MHz) δ (ppm): 0.88 (3H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 0.89 (3H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 0.93 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.07 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.17-1.66 (9H, m), 1.20 (3H, s), 1.74 (3H, s), 2.44-2.62 (8H, m), 2.65 (1H, dd, $J=2.4, 8.4\text{Hz}$), 2.72 (1H, dt, $J=2.4, 6.0\text{Hz}$), 3.26 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 3.28-3.36 (2H, m), 3.46 – 3.54 (1H, m), 3.62-3.72 (4H, m), 3.74-3.83 (1H, m), 4.84-4.88 (1H, m), 5.04 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 5.54 (1H, dd, $J=10.4, 15.2\text{Hz}$), 5.65 (1H, dd, $J=8.8, 15.2\text{Hz}$), 5.69 (1H, dd, $J=10.0, 15.6\text{Hz}$), 6.09 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 6.32 (1H, dd, $J=10.8, 14.8\text{Hz}$); ESI-MS m/z 651 ($M+H$)⁺.

[实施例 B60] (8E, 12E, 14E) -3, 6, 21-三羟基-6, 10, 12, 16, 20-五甲基-7-N-(3-(吗啉-4-基)丙基)氨基甲酰氧基-18, 19-环氧二十三碳-8, 12, 14-三烯-11-内酯 (化合物 B60)

化合物 B60

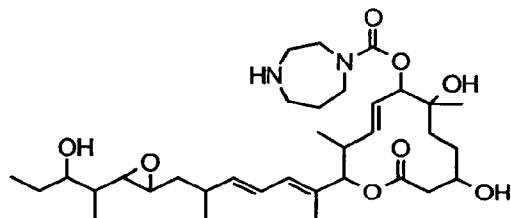


用与实施例 B44 同样的方法得到标题化合物为无色油状物。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.88 (3H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 0.93 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.08 (3H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 1.16-1.73 (11H, m), 1.20 (3H, s), 1.74 (3H, s), 2.36-2.62 (8H, m), 2.65 (1H, dd, $J=2.0, 8.4\text{Hz}$), 2.72 (1H, dt, $J=2.4, 6.0\text{Hz}$), 3.10-3.16 (4H, m), 3.46-3.54 (1H, m), 3.62-3.72 (4H, m), 3.74-3.82 (1H, m), 4.84-4.88 (1H, m), 5.04 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 5.54 (1H, dd, $J=10.0, 14.8\text{Hz}$), 5.62-5.74 (2H, m), 6.09 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 6.32 (1H, dd, $J=10.8, 15.2\text{Hz}$); ESI-MS m/z 665 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[实施例 B61] (8E, 12E, 14E) -3, 6, 21-三羟基-6, 10, 12, 16, 20-五甲基-7-((高哌嗪-1-基)羰基)氧-18, 19-环氧二十三碳-8, 12, 14-三烯-11-内酯 (化合物 B61)

化合物 B61

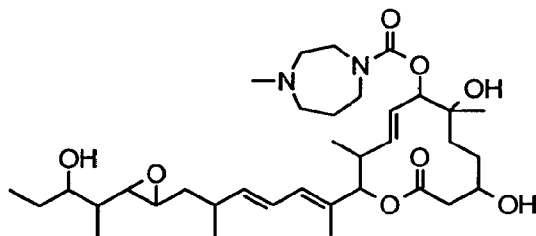


用与实施例 B44 同样的方法合成了标题化合物（无色油状物）。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm) : 0.89 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.93 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.08 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.14-1.25 (4H, m), 1.34-1.68 (8H, m), 1.74 (3H, d, $J=0.8\text{Hz}$), 1.77-1.86 (2H, m), 2.41-2.63 (4H, m), 2.65 (1H, dd, $J=2.4, 8.4\text{Hz}$), 2.72 (1H, dt, $J=2.4, 6.0\text{Hz}$), 2.73-2.94 (4H, m), 3.41-3.68 (5H, m), 3.75-3.82 (1H, m), 4.94 (1H, d, $J=9.6\text{Hz}$), 5.05 (1H, d, $J=10.4\text{Hz}$), 5.57 (1H, dd, $J=10.0, 15.2\text{Hz}$), 5.65 (1H, dd, $J=8.4, 15.2\text{Hz}$), 5.72 (1H, dd, $J=10.0, 15.2\text{Hz}$), 6.09 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 6.32 (1H, dd, $J=10.8, 14.8\text{Hz}$); ESI-MS m/z 621 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[实施例 B62] (8E, 12E, 14E) -3, 6, 21-三羟基-6, 10, 12, 16, 20-五甲基-7-((4-甲基高哌嗪-1-基) 羰基) 氧-18, 19-环氧二十三碳-8, 12, 14-三烯-11-内酯 (化合物 B62)

化合物 B62

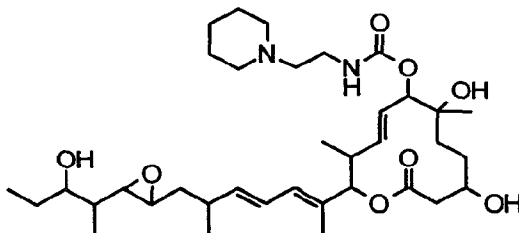


用与实施例 B44 同样的方法合成了标题化合物（无色油状物）。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm) : 0.79 (3H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 0.80 (3H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 0.84 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 0.98 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.05-1.16 (4H, m), 1.24-1.58 (8H, m), 1.65 (3H, d, $J=0.8\text{Hz}$), 1.76-1.84 (2H, m), 2.25 (3H, s), 2.33-2.58 (9H, m), 2.62 (1H, dt, $J=2.4, 6.0\text{Hz}$), 3.37-3.46 (3H, m), 3.48-3.58 (2H, m), 3.66-3.72 (1H, m), 4.85 (1H, d, $J=9.6\text{Hz}$), 4.95 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 5.48 (1H, dd, $J=9.6, 15.2\text{Hz}$), 5.56 (1H, dd, $J=8.4, 15.2\text{Hz}$), 5.63 (1H, dd, $J=9.6, 15.2\text{Hz}$), 6.00 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 6.23 (1H, dd, $J=10.8, 14.8\text{Hz}$); ESI-MS m/z 635 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[实施例 B63] (8E, 12E, 14E) -3, 6, 21-三羟基-6, 10, 12, 16, 20-五甲基-7-N-(2-(哌啶-1-基) 乙基) 氨基甲酰氧基-18, 19-环氧二十三碳-8, 12, 14-三烯-11-内酯 (化合物 B63)

化合物 B63

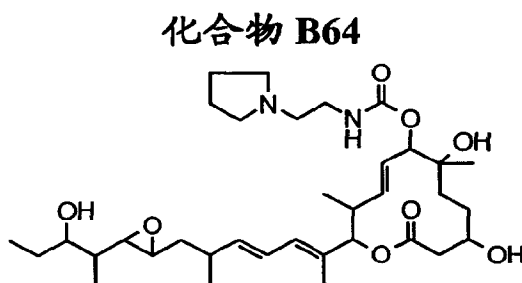


用与实施例 B44 同样的方法合成了标题化合物 (无色油状物)。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm) : 0.88 (3H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.93 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.08 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.14-1.25 (4H, m), 1.32-1.67 (14H, m), 1.74 (3H, d, $J=0.8\text{Hz}$), 2.40-2.62 (10H, m), 2.65 (1H, dd, $J=2.4, 8.4\text{Hz}$), 2.72 (1H, dt, $J=2.4, 6.0\text{Hz}$), 3.26 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 3.51 (1H, dt, $J=4.4, 8.4\text{Hz}$), 3.74-3.81 (1H, m), 4.86-4.92 (1H, m), 5.04 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 5.54 (1H, dd, $J=9.6, 15.2\text{Hz}$), 5.65 (1H, dd, $J=8.4, 14.8\text{Hz}$), 5.69 (1H, dd, $J=10.0, 14.8\text{Hz}$),

6.09 (1H, d, J=10.8Hz), 6.32 (1H, dd, J=10.8, 14.4Hz); ESI-MS m/z 649 (M+H)⁺.

[实施例 B64] (8E, 12E, 14E) -3, 6, 21-三羟基-6, 10, 12, 16, 20-五甲基-7-N-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)氨基甲酸酯氧基-18, 19-环氧二十三碳-8, 12, 14-三烯-11-内酯 (化合物 B64)

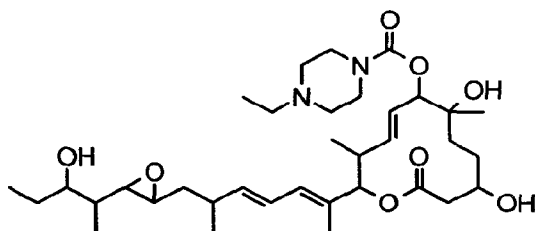


用与实施例 B44 同样的方法合成了标题化合物 (无色油状物)。

¹H-NMR 谱 (CD₃OD, 400MHz) δ (ppm): 0.88 (3H, d, J=6.4Hz), 0.90 (3H, d, J=6.8Hz), 0.93 (3H, t, J=7.6Hz), 1.08 (3H, d, J=6.8Hz), 1.14-1.25 (4H, m), 1.32-1.67 (8H, m), 1.74 (3H, s), 1.78-1.83 (4H, m), 2.42-2.62 (10H, m), 2.65 (1H, dd, J=2.4, 8.4Hz), 2.72 (1H, dt, J=2.4, 6.0Hz), 3.27 (2H, t, J=6.8Hz), 3.51 (1H, dt, J=4.4, 8.4Hz), 3.74-3.81 (1H, m), 4.86-4.92 (1H, m), 5.04 (1H, d, J=10.8Hz), 5.54 (1H, dd, J=9.6, 15.2Hz), 5.65 (1H, dd, J=8.4, 14.8Hz), 5.69 (1H, dd, J=9.6, 15.2Hz), 6.09 (1H, d, J=10.8Hz), 6.32 (1H, dd, J=10.8, 15.2Hz); ESI-MS m/z 635 (M+H)⁺.

[实施例 B65] (8E, 12E, 14E) -3, 6, 21-三羟基-6, 10, 12, 16, 20-五甲基-7-((4-乙基哌嗪-1-基)羰基)氧基-18, 19-环氧二十三碳-8, 12, 14-三烯-11-内酯 (化合物 B65)

化合物 B65

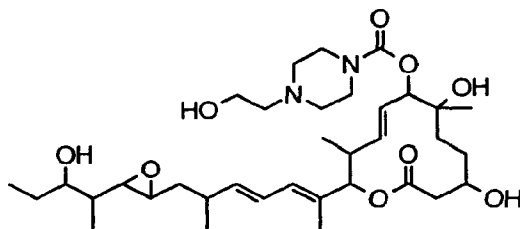


用与实施例 B44 同样的方法合成了标题化合物 (无色油状物)。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.89 (3H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.93 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.08 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.11 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.14-1.23 (4H, m), 1.33-1.67 (8H, m), 1.74 (3H, d, $J=1.2\text{Hz}$), 2.40-2.63 (10H, m), 2.65 (1H, dd, $J=2.4, 8.4\text{Hz}$), 2.72 (1H, dt, $J=2.4, 6.0\text{Hz}$), 3.40-3.72 (5H, m), 3.75-3.81 (1H, m), 4.93 (1H, d, $J=10.0\text{Hz}$), 5.04 (1H, d, $J=10.4\text{Hz}$), 5.57 (1H, dd, $J=9.6, 15.2\text{Hz}$), 5.65 (1H, dd, $J=8.4, 15.2\text{Hz}$), 5.71 (1H, dd, $J=9.6, 15.2\text{Hz}$), 6.09 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 6.32 (1H, dd, $J=10.8, 14.8\text{Hz}$); ESI-MS m/z 635 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[实施例 B66] (8E, 12E, 14E) -3, 6, 21-三羟基-6, 10, 12, 16, 20-五甲基-7-((4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基)羧基)氧-18, 19-环氧二十三碳-8, 12, 14-三烯-11-内酯 (化合物 B66)

化合物 B66

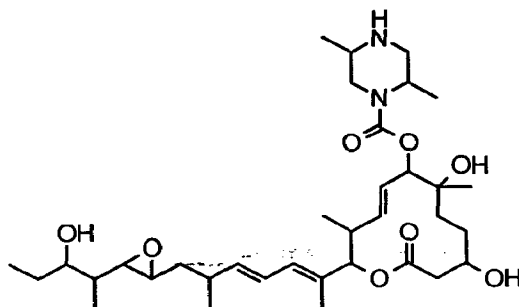


用与实施例 B44 同样的方法合成了标题化合物 (无色油状物)。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.89 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.93 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.08 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.14-1.23 (4H, m), 1.33-1.67 (8H, m), 1.74 (3H, d, $J=1.2\text{Hz}$), 2.43-2.61 (10H, m), 2.65 (1H, dd, $J=2.4, 8.4\text{Hz}$), 2.72 (1H, dt, $J=2.4, 6.0\text{Hz}$), 3.38-3.72 (7H, m), 3.74-3.81 (1H, m), 4.93 (1H, d, $J=9.6\text{Hz}$), 5.04 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 5.57 (1H, dd, $J=9.6, 15.2\text{Hz}$), 5.65 (1H, dd, $J=8.4, 14.8\text{Hz}$), 5.71 (1H, dd, $J=9.6, 15.2\text{Hz}$), 6.09 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 6.32 (1H, dd, $J=10.8, 14.8\text{Hz}$); ESI-MS m/z 651 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[实施例 B67] (8E, 12E, 14E) -3, 6, 21-三羟基-6, 10, 12, 16, 20-五甲基-7-((2, 5-二甲基哌嗪-1-基) 羰基) 氧-18, 19-环氧二十三碳-8, 12, 14-三烯-11-内酯 (化合物 B67)

化合物 B67



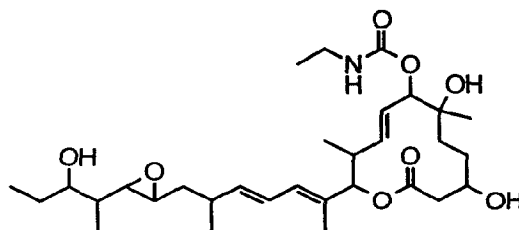
用与实施例 B44 同样的方法合成了标题化合物 (无色油状物)。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.88 (3H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.93 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.08 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.11-1.26 (10H, m), 1.34-1.68 (8H, m), 1.74 (3H, d, $J=0.8\text{Hz}$), 2.42-2.62 (5H, m), 2.65 (1H, dd, $J=2.4, 8.4\text{Hz}$), 2.72 (1H, dt, $J=2.4, 6.0\text{Hz}$),

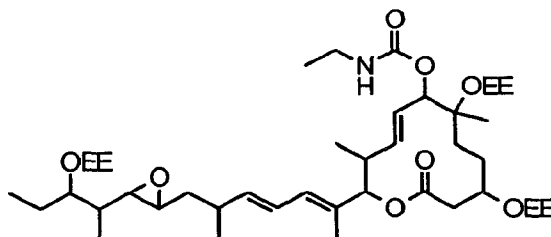
3.04-3.36 (2H, m), 3.24-3.30 (1H, m), 3.51 (1H, dt, J=4.4, 8.8Hz), 3.65-3.73 (1H, m), 3.75-3.82 (1H, m), 4.18-4.28 (1H, m), 4.88-5.00 (1H, m), 5.05 (1H, d, J=10.8Hz), 5.57 (1H, dt, J=10.0, 15.2Hz), 5.65 (1H, dd, J=8.4, 14.8Hz), 5.71 (1H, dt, J=9.6, 15.2Hz), 6.09 (1H, d, J=10.8Hz), 6.32 (1H, dd, J=10.8, 14.8Hz); ESI-MS m/z 635 (M+H)⁺.

[实施例 B68] (8E, 12E, 14E) - 7 - N - 乙基氨基甲酰氧基 - 3, 6, 21 - 三羟基 - 6, 10, 12, 16, 20 - 五甲基 - 18, 19 - 环氧二十三碳 - 8, 12, 14 - 三烯 - 11 - 内酯 (化合物 B68)

化合物 B68



(8E, 12E, 14E) - 3, 6, 21 - 三(1 - 乙氧基乙氧基) - 7 - N - 乙基氨基甲酰氧基 - 6, 10, 12, 16, 20 - 五甲基 - 18, 19 - 环氧二十三碳 - 8, 12, 14 - 三烯 - 11 - 内酯



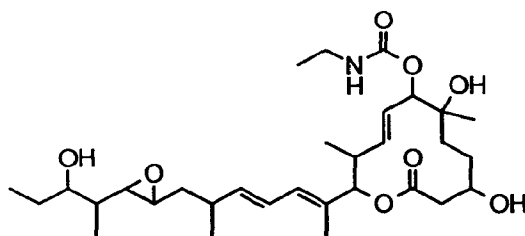
在室温向 (8E, 12E, 14E) - 3, 6, 21 - 三(1 - 乙氧基乙氧基) - 7 - 羟基 - 6, 10, 12, 16, 20 - 五甲基 - 18, 19 - 环氧二十三碳 - 8, 12,

14-三烯-11-内酯 (16mg, 0.023mmol) 的二氯甲烷溶液 2.5mL 中加入氯化铜 (I) (13mg, 0.13mmol) 和乙基异氰酸酯 (16mg, 0.23mmol)。将该混合物在室温搅拌 16 小时。将反应液用乙酸乙酯稀释后, 用饱和食盐水洗涤后, 用无水硫酸镁干燥, 减压下浓缩。所得粗产物用硅胶柱色谱 (Kanto 硅胶 60N spherical, neutral, 40-100 μ m、洗脱液; 己烷: 乙酸乙酯=50:50) 纯化, 得到标题化合物 (11mg, 61%), 为无色油状物。

ESI-MS m/z 781 ($M+Na$)⁺.

(8E, 12E, 14E) - 7-N-乙基氨基甲酰氧基-3, 6, 21-三羟基-6, 10, 12, 16, 20-五甲基-18, 19-环氧二十三碳-8, 12, 14-三烯-11-内酯 (化合物 B68)

化合物 B68



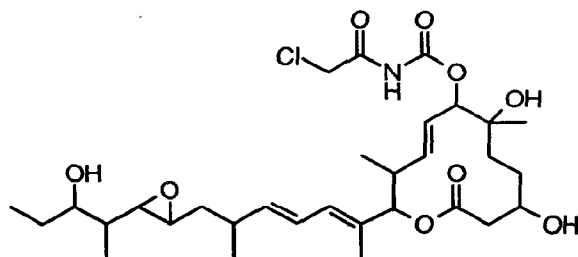
在室温向 (8E, 12E, 14E) - 3, 6, 21-三(1-乙氧基乙氧基)-7-N-乙基氨基甲酰氧基-6, 10, 12, 16, 20-五甲基-18, 19-环氧二十三碳-8, 12, 14-三烯-11-内酯 (11mg, 0.014mmol) 的甲醇 1.5mL 溶液中加入对甲苯磺酸吡啶鎓盐 (17mg, 0.069mmol), 在该温度搅拌 1 小时。将反应液用乙酸乙酯 15mL 稀释后, 用饱和食盐水洗涤后, 用无水硫酸镁干燥, 减压下浓缩。所得粗产物用硅胶柱色谱 (Kanto 硅胶 60N spherical, neutral, 40-100 μ m、洗脱液; 乙酸乙酯) 纯化, 得到标题化合物 (6.0mg, 61%), 为无色油状物。

¹H-NMR 谱 (CD₃OD, 400MHz) δ (ppm): 0.89 (3H, d, J=7.2Hz), 0.90 (3H, d, J=6.8Hz), 0.93 (3H, t, J=7.2Hz), 1.08 (3H, d, J=6.8Hz),

1.10 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.18-1.66 (9H, m), 1.20 (3H, s), 1.74 (3H, s), 2.40-2.61 (2H, m), 2.52 (2H, d, $J=4\text{Hz}$), 2.65 (1H, dd, $J=2.4, 8.4\text{Hz}$), 2.72 (1H, dt, $J=2.4, 5.6\text{Hz}$), 3.12 (2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 3.51 (1H, dt, $J=4.4, 4.4\text{Hz}$), 3.74-3.82 (1H, m), 4.88 (1H, m), 5.04 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 5.55 (1H, dd, $J=10, 15.2\text{Hz}$), 5.62-5.72 (2H, m), 6.09 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 6.32 (1H, dd, $J=10.8, 15.2\text{Hz}$); ESI-MS m/z 588 ($M+\text{Na}$)⁺.

[实施例 B69] (8E, 12E, 14E) -7- (N-氯乙酰基) 氨基甲酰氧基-3, 6, 21-三羟基-6, 10, 12, 16, 20-五甲基-18, 19-环氧二十三碳-8, 12, 14-三烯-11-内酯 (化合物 B69)

化合物 B69

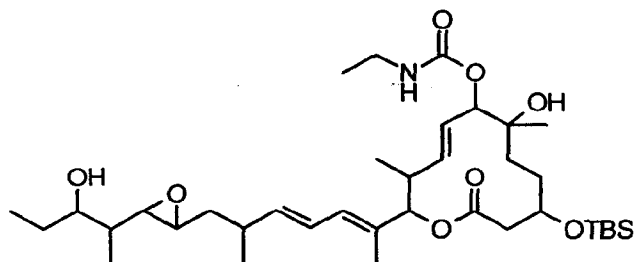


按照与实施例 B68 同样的方法, 使用氯乙酰基异氰酸酯, 得到标题化合物, 为无色油状物。

¹H-NMR 谱 (CD_3OD , 500MHz) δ (ppm): 0.90 (3H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 0.94 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.09 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 1.16-1.21 (4H, m), 1.32-1.68 (8H, m), 1.75 (3H, s), 2.42-2.64 (4H, m), 2.66 (1H, dd, $J=2.0, 6.0\text{Hz}$), 3.48-3.56 (1H, m), 3.74-3.84 (1H, m), 4.44 (2H, s), 5.01 (1H, d, $J=9.5\text{Hz}$), 5.06 (1H, d, $J=10.0\text{Hz}$), 5.60-5.70 (2H, m), 5.73 (1H, dd, $J=10.0, 15.0\text{Hz}$), 6.10 (1H, d, $J=11.0\text{Hz}$), 6.33 (1H, dd, $J=11.0, 15.0\text{Hz}$); ESI-MS m/z 636 ($M+\text{Na}$)⁺.

[实施例 B70] (8E, 12E, 14E) -3- (叔丁基二甲基甲硅烷氧基) -7- (N-乙基) 氨基甲酰氧基-3, 6, 21-三羟基-6, 10, 12, 16, 20-五甲基-18, 19-环氧二十三碳-8, 12, 14-三烯-11-内酯 (化合物 B70)

化合物 B70



用与化合物 B12 同样的方法将实施例 B11 得到的化合物进行 7-乙酰氧基的加溶剂分解后, 使用乙基胺用与实施例 B44 同样的方法转换为 7- (N-乙基) 氨基甲酰氧基部分后, 用与实施例 B44 同样的方法进行乙氧基乙基的脱保护, 得到标题化合物, 为无色油状物。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CD_3OD , 500MHz) δ (ppm): 0.09 (3H, s), 0.10 (3H, s), 0.88-0.97 (18H, m), 1.09 (3H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 1.12 (3H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 1.20 (3H, s), 1.20-1.26 (1H, m), 1.27-1.72 (8H, m), 1.73 (3H, s), 2.38 (1H, dd, $J=4.0, 13.0\text{Hz}$), 2.42-2.64 (3H, m), 2.66 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 2.73 (1H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 3.08-3.20 (2H, m), 3.48-3.56 (1H, m), 3.88-3.96 (1H, m), 4.88 (1H, d, $J=11.0\text{Hz}$), 4.90 (1H, d, $J=11.0\text{Hz}$), 5.56 (1H, dd, $J=10.0, 15.0\text{Hz}$), 5.64-5.84 (2H, m), 6.11 (1H, d, $J=11.0\text{Hz}$), 6.32 (1H, dd, $J=11.0, 15.0\text{Hz}$); ESI-MS m/z 702 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

[实施例 B71] (8E, 12E, 14E) -7-乙酰氧基-3, 6-二羟基-6, 10, 12, 16, 20-五甲基-21-氧代-18, 19-环氧二十三碳-8, 12, 14-三烯-11-内酯 (11107C)

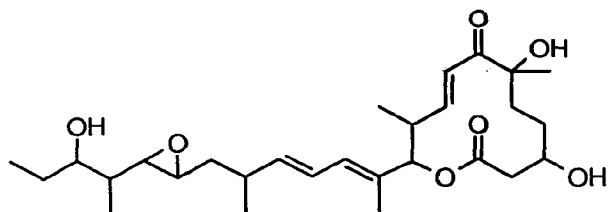
将实施例 B10 得到的化合物 B10-2 (37mg、57 μ mol) 的氯仿 5mL 溶液加入 Dess-Martin 试剂 (72mg、170 μ mol) 的氯仿 2.5mL 悬浮液中, 在室温搅拌 1 小时。向反应液中加入 10% 硫代硫酸钠水溶液, 剧烈搅拌后, 有机层用饱和食盐水洗涤, 用无水硫酸镁干燥、减压下浓缩。所得残渣用硅胶柱色谱 (Kanto 硅胶 60N spherical, neutral, 40-100 μ m、洗脱液; 己烷: 乙酸乙酯=2:1-1:1) 纯化, 得到 3-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-21-酮体 (30mg、81%)。

将所得 3-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-21-酮体 (25mg、39 μ mol) 的四氢呋喃 100 μ L 溶液加入三氟乙酸: 四氢呋喃: 水=1:10:5 混合液 2mL 中, 在室温搅拌 5 小时。向反应液中加入乙酸乙酯后, 用饱和碳酸氢钠水溶液、饱和食盐水洗涤, 用无水硫酸镁干燥后, 减压下浓缩。所得残渣用硅胶柱色谱 (Kanto 硅胶 60N spherical, neutral, 40-100 μ m、洗脱液; 己烷: 乙酸乙酯=1:3) 纯化, 得到无色油状物 (11.1mg、54%)。

通过 TLC、HPLC 确认该物质与从菌体培养液得到的 11107C 一致。

[实施例 B72] (8E, 12E, 14E) -3, 6, 21-三羟基-7-氧代-6, 10, 12, 16, 20-五甲基-18, 19-环氧二十三碳-8, 12, 14-三烯-11-内酯 (化合物 B72)

化合物 B72



将实施例 B39 得到的 (8E, 12E, 14E) -3, 6, 21-三 (1-乙氧基乙氧基) -7-羟基-6, 10, 12, 16, 20-五甲基-18, 19-环氧二十三碳-8, 12, 14-三烯-11-内酯 (10mg、14 μ mol) 的氯仿 0.5mL 加入 Dess-Martin 试剂 (60mg、140 μ mol) 的氯仿 2mL 的悬浮液中, 在室温搅拌 3 小时。将反应液倒入硫代硫酸钠水溶液中, 剧烈搅拌后, 加入乙酸乙酯。将有机层用饱和食盐

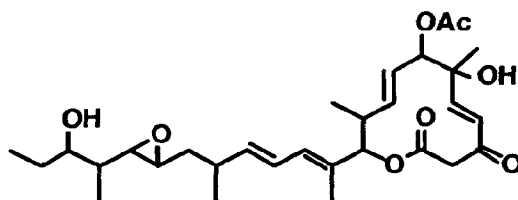
水洗涤，用无水硫酸钠干燥后，减压下浓缩。

将所得残渣溶于甲醇 2mL，加入对甲苯磺酸吡啶盐 (3mg, 11 μ mol)，在室温搅拌 20 小时。除去溶剂，将所得残渣溶于乙酸乙酯中，用饱和碳酸氢钠水溶液、饱和食盐水洗涤后，用无水硫酸镁干燥、减压下浓缩。将所得残渣用薄层色谱 (MERCK 硅胶 60 F254, 0.2mm、展开液；己烷：乙酸乙酯=1：5) 和制备性 HPLC (Shiseido CAPCELL PAK C18, 10mmI.D. x 250mm, 洗脱液；乙腈：水=20：80-80：20) 纯化，得到标题化合物为无色油状物 (0.11mg、2%)。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CD_3OD , 500MHz) δ (ppm) : 0.91 (3H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 0.94 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 0.96 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 1.10 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 1.10-1.26 (2H, m), 1.29 (3H, m), 1.30-1.56 (4H, m), 1.58-1.72 (2H, m), 1.78 (3H, s), 1.77-1.86 (1H, m), 2.31 (1H, dd, $J=8.0, 14.0\text{Hz}$), 2.44-2.54 (1H, m), 2.64-2.76 (4H, m), 3.48-3.56 (1H, m), 4.13-4.20 (1H, m), 5.05 (1H, d, $J=10.5\text{Hz}$), 5.69 (1H, dd, $J=9.0, 15.0\text{Hz}$), 6.11 (1H, d, $J=11.0\text{Hz}$), 6.28 (1H, dd, $J=10.5, 15.5\text{Hz}$), 6.34 (1H, dd, $J=11.0, 15.0\text{Hz}$), 7.03 (1H, d, $J=15.5\text{Hz}$); ESI-MS m/z 515 ($\text{M} + \text{Na}$) $^+$.

[实施例 B73] (2E, 8E, 12E, 14E) - 7 - 乙酰氧基 - 6, 21 - 二羟基 - 6, 10, 12, 16, 20 - 五甲基 - 18, 19 - 环氧 - 3 - 氧代二十三碳 - 4, 8, 12, 14 - 四烯 - 11 - 内酯 (化合物 B73)

化合物 B73

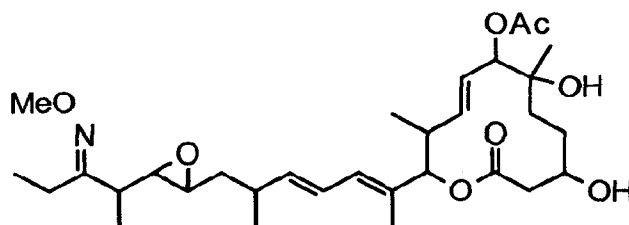


将 (2E, 8E, 12E, 14E) - 7 - 乙酰氧基 - 3, 6, 21 - 三羟基 - 6, 10, 12, 16, 20 - 五甲基 - 18, 19 - 环氧二十三碳 - 4, 8, 12, 14 - 四烯 - 11 - 内酯 (11.2mg, 20.9 μ mol) 溶于二氯甲烷 (0.5mL) 中, 冷却至 0 $^{\circ}$ C。向该溶液中加入 MnO_2 (54.5mg), 在 0 $^{\circ}$ C 搅拌 2 小时, 在室温搅拌 1 小时。将该反应液用硅藻土过滤后, 浓缩。将所得粗产物用薄层色谱 (MERCK 硅胶 60 F254, 0.5mm、展开液; 乙酸乙酯: 己烷=3:1) 纯化, 得到标题化合物 B73 (9.8mg, 18.3 μ mol, 87.6%)。

^1H -NMR 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.84 (1H, d, $J=7\text{Hz}$), 0.89 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 0.93 (3H, t, $J=8\text{Hz}$), 1.07 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.14 - 1.23 (1H, m), 1.34 (3H, s), 1.41 - 1.55 (3H, m), 1.59 - 1.67 (1H, m), 1.69 (3H, d, $J=0.7\text{Hz}$), 2.09 (3H, s), 2.41 - 2.51 (1H, m), 2.51 - 2.60 (1H, m), 2.64 (1H, dd, $J=2, 8\text{Hz}$), 2.71 (1H, dt, $J=2, 6\text{Hz}$), 3.50 (1H, dt, $J=5, 9\text{Hz}$), 3.56 (1H, d, $J=15\text{Hz}$), 3.68 (1H, d, $J=15\text{Hz}$), 5.02 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 5.04 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 5.40 (1H, dd, $J=10, 15\text{Hz}$), 5.59 (1H, dd, $J=10, 15\text{Hz}$), 5.65 (1H, dd, $J=9, 15\text{Hz}$), 6.05 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 6.21 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 6.30 (1H, dd, $J=11, 15\text{Hz}$), 6.66 (1H, d, $J=17\text{Hz}$); FAB-MS m/z 533 ($\text{M}+\text{H}$) $^{+}$.

[实施例 B74] (8E, 12E, 14E) - 7 - 乙酰氧基 - 3, 6 - 二羟基 - 21 - 甲氧基亚氨基 - 6, 10, 12, 16, 20 - 五甲基 - 18, 19 - 环氧二十三碳 - 8, 12, 14 - 三烯 - 11 - 内酯 (化合物 B74)

化合物 B74

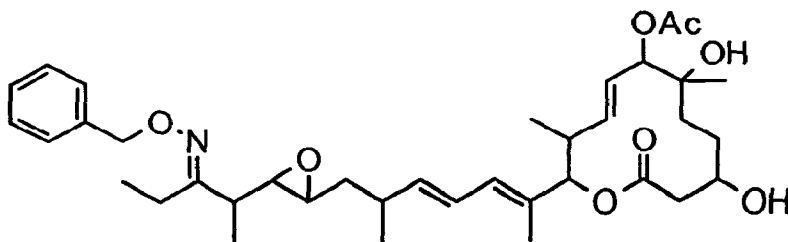


在室温向 (8E, 12E, 14E) -7-乙酰氧基-3, 6, 21-三羟基-6, 10, 12, 16, 20-五甲基-21-氧代-18, 19-环氧二十三碳-8, 12, 14-三烯-11-内酯 (5.0mg, 0.0093mmol) 的吡啶溶液 0.5mL 中加入甲氧基羟胺 (1.2mg, 0.014mmol) 的吡啶溶液 0.5mL。将该混合物在 60℃ 搅拌 16 小时。将反应液用乙酸乙酯稀释后, 用饱和食盐水洗涤后, 用无水硫酸镁干燥, 减压下浓缩。将所得粗产物用薄层色谱 (MERCK 硅胶 60 F254, 0.2mm, 展开液; 乙酸乙酯) 纯化, 得到标题化合物 (2.2mg, 42%), 为无色油状物。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.87 (3H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 1.03 (3H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 1.05-1.10 (6H, m), 1.18 (3H, s), 1.26-1.70 (6H, m), 1.74 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.20-2.32 (2H, m), 2.42-2.60 (3H, m), 2.52 (2H, d, $J=4.0\text{Hz}$), 2.70-2.88 (2H, m), 3.73-3.80 (1H, m), 3.78 (3H, s), 5.04 (2H, d, $J=10.0\text{Hz}$), 5.56 (1H, dd, $J=10.0, 15.2\text{Hz}$), 5.66 (1H, dd, $J=8.4, 16.4\text{Hz}$), 5.69 (1H, dd, $J=9.2, 15.6\text{Hz}$), 6.09 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 6.32 (1H, dd, $J=12.8, 14.8\text{Hz}$); ESI-MS m/z 586 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

[实施例 B75] (8E, 12E, 14E) -7-乙酰氧基-21-苄氧亚氨基-3, 6-二羟基-6, 10, 12, 16, 20-五甲基-18, 19-环氧二十三碳-8, 12, 14-三烯-11-内酯 (化合物 B75)

化合物 B75

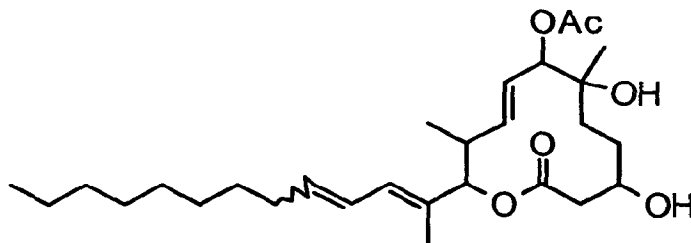


用与实施例 B74 同样的方法合成了标题化合物 (无色油状物)。

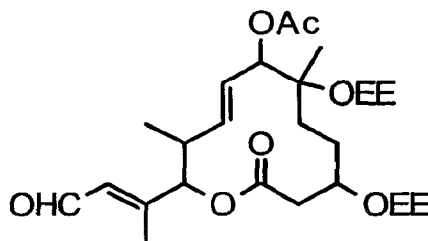
$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.85 (3H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 1.03-1.15 (10H, m), 1.18 (3H, s), 1.32-1.47 (3H, m), 1.52-1.68 (3H, m), 1.71-1.74 (3H, m), 2.06 (3H, s), 2.10-2.37 (2H, m), 2.38-2.61 (4H, m), 2.66-2.91 (2H, m), 3.74-3.81 (1H, m), 4.99-5.06 (4H, m), 5.51-5.73 (3H, m), 6.02-6.11 (1H, m), 6.24-6.35 (1H, m), 7.23-7.34 (5H, m); ESI-MS m/z 662 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

[实施例 B76] (8E, 12E) - 7 - 乙酰氧基 - 3, 6 - 二羟基 - 6, 10, 12 - 三甲基二十三碳 - 8, 12, 14 - 三烯 - 11 - 内酯 (化合物 B76)

化合物 B76



(8E, 12E) - 7 - 乙酰氧基 - 3, 6 双 (1 - 乙氧基乙氧基) - 6, 10, 12 - 三甲基 - 14 - 氧代十四碳 - 8, 12 - 二烯 - 11 - 内酯



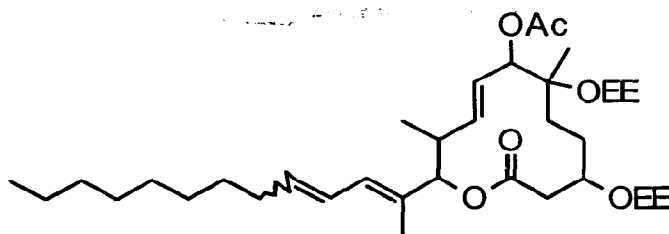
在 -10°C 向 (8E, 12E, 14E) - 7 - 乙酰氧基 - 3, 6, 21 - 三 (1 - 乙氧基乙氧基) - 6, 10, 12, 16, 20 - 五甲基 - 18, 19 - 环氧二十三碳 - 8, 12, 14 - 三烯 - 11 - 内酯 (18mg, 0.024mmol) 中加入四氧化锇 (4.9mg,

0.13mmol) 的吡啶溶液 1.2mL。将该混合物在该温度搅拌 1 小时。向反应液中加入 NaHSO_3 水溶液, 在室温搅拌 10 分钟。将混合物用乙酸乙酯稀释, 用 1N 盐酸、饱和食盐水洗涤后, 用无水硫酸镁干燥、减压下浓缩得到粗二醇体 (14mg, 71%), 为无色油状物。该粗产物不纯化, 用于下一步反应。

在室温向粗二醇体 (15mg, 0.018mmol) 的甲苯 1.0mL 溶液中加入四乙酸铅 (41mg, 0.092mmol) 和碳酸钾 (18mg, 0.13mmol), 在该温度搅拌 3 小时。将反应液用乙酸乙酯 15mL 稀释后, 用饱和食盐水洗涤后, 用无水硫酸镁干燥, 减压下浓缩。将所得粗产物用硅胶柱色谱 (Kanto 硅胶 60N spherical, neutral, 40-100 μm 、洗脱液; 己烷: 乙酸乙酯=50:50) 纯化, 得到标题化合物 (5.4mg, 57%), 为无色油状物。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.95 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.12-1.36 (15H, m), 1.38-1.78 (4H, m), 2.04 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.46-2.68 (3H, m), 3.46-3.90 (5H, m), 4.74-5.23 (4H, m), 5.58 (1H, dd, $J=10.0, 15.6\text{Hz}$), 5.74-5.86 (1H, m), 6.02 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 10.03 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$); ESI-MS m/z 535 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺.

(8E, 12E) - 7 - 乙酰氧基 - 3, 6 - 双 (1 - 乙氧基乙氧基) - 6, 10, 12 - 三甲基二十三碳 - 8, 12, 14 - 三烯 - 11 - 内酯



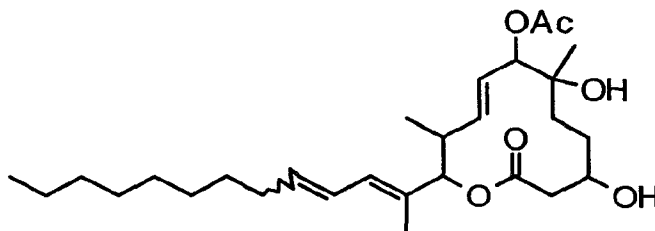
在 -78°C 向二异丙基胺 (31mg, 0.36mmol) 的四氢呋喃溶液 1.8mL 中滴入 1.57M 的正 BuLi 己烷溶液 0.17mL 后, 在该温度搅拌 20 分钟。在 -78°C 向该溶液中加入 1, 3-苯并噻唑-2-基壬基砷 (44mg, 0.14mmol) 的四氢呋喃溶液 1mL 后, 在该温度搅拌 30 分钟。在 -78°C 将该溶液 0.6mL (8.8mg,

相当于 0.027mmol, 1, 3-苯并噻唑-2-基壬基砷的阴离子) 加入 (8E, 12E) - 7-乙酰氧基 - 3, 6 双 (1-乙氧基乙氧基) - 6, 10, 12-三甲基-14-氧代十四烷 - 8, 12-二烯-11-内酯 (6.9mg, 0.013mmol) 的四氢呋喃溶液 0.5mL 中。将该溶液在搅拌下慢慢升温 (1 小时 50 分钟) 至室温为止。向反应液中加入饱和氯化铵水溶液, 进一步用乙酸乙酯稀释后, 用饱和食盐水洗涤后, 用无水硫酸镁干燥, 减压下浓缩。所得粗产物用硅胶柱色谱 (Kanto 硅胶 60N spherical, neutral, 40-100 μ m、洗脱液; 己烷: 乙酸乙酯=80:20) 纯化, 得到标题化合物 (3.2mg, 38%), 为淡黄色油状物。

ESI-MS m/z 645 ($M+Na$)⁺.

(8E, 12E) - 7-乙酰氧基 - 3, 6-二羟基 - 6, 10, 12-三甲基二十三碳 - 8, 12, 14-三烯 - 11-内酯 (化合物 B76)

化合物 B76



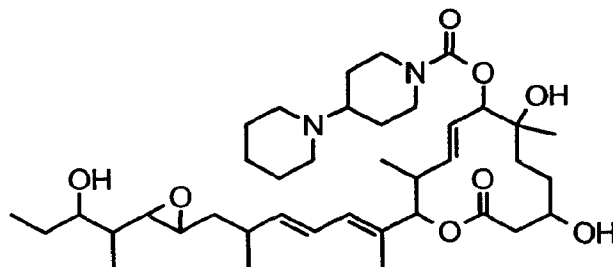
在室温向 (8E, 12E) - 7-乙酰氧基 - 3, 6-双 (1-乙氧基乙氧基) - 6, 10, 12-三甲基二十三碳 - 8, 12, 14-三烯 - 11-内酯 (3.2mg, 0.0051mmol) 的甲醇溶液 1mL 中加入对甲苯磺酸吡啶鎓盐 (13mg, 0.051mmol), 在该温度搅拌 2.5 小时。将反应液用乙酸乙酯 1mL 稀释, 用饱和食盐水洗涤后, 用无水硫酸镁干燥, 减压下浓缩。将所得粗产物用薄层色谱 (MERCK 硅胶 60 F254, 0.25mm, 展开液; 己烷: 乙酸乙酯=1:2) 纯化, 得到标题化合物 (1.2mg, 49%), 为淡黄色油状物。

¹H-NMR 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.85-0.92 (6H, m), 1.18

(3H, s), 1.20-1.65 (16H, m), 1.73 (3H, d, J=4Hz), 2.06 (3H, s), 2.07-2.23 (2H, m), 2.50-2.62 (3H, m), 3.75-3.82 (1H, m), 5.02-5.12 (2H, m), 5.50-5.62 (1H, m), 5.62-5.80 (2H, m), 6.04-6.43 (2H, m); ESI-MS m/z 501 (M+Na)⁺.

[实施例 B77] (8E, 12E, 14E) -3, 6, 21-三羟基-6, 10, 12, 16, 20-五甲基-((4-(哌啶-1-基)-哌啶-1-基)羰基)氧-18, 19-环氧二十三碳-8, 12, 14-三烯-11-内酯 (化合物 B77)

化合物 B77



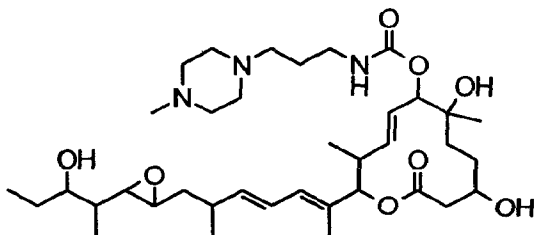
用与实施例 B44 同样的方法得到标题化合物，为无色油状物。

¹H-NMR 谱 (CD₃OD, 400MHz) δ (ppm) :0.88 (3H, d, j=5.2Hz), 0.89 (3H, d, j=7.2Hz), 0.93 (3H, t, J=7.2Hz), 1.08 (3H, d, j=6.8Hz), 1.20 (3H, s), 1.14-1.67 (17H, m), 1.74 (3H, s), 1.86-1.92 (2H, m), 2.42-2.62 (10H, m), 2.65 (1H, dd, j=2.4, 8.4Hz), 2.72 (1H, dt, J=2.4, 5.6Hz), 2.73-2.83 (2H, m), 3.46-3.54 (1H, m), 3.74-3.82 (1H, m), 4.13-4.22 (1H, m), 4.91 (1H, d, j=9.6Hz), 5.04 (1H, d, j=10.8Hz), 5.56 (1H, dd, 10.0, 15.2Hz), 5.65 (1H, dd, j=8.4, 15.2Hz), 5.71 (1H, dd, j=9.6, 15.2Hz), 6.09 (1H, d, j=10.4Hz), 6.32 (1H, dd, j=10.8, 15.2Hz); ESI-MS m/z 689 (M+H)⁺.

[实施例 B78] (8E, 12E, 14E) -3, 6, 21-三羟基-6, 10, 12, 16,

20-五甲基-7-N-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基)氨基甲酰氧基-18, 19-环氧二十三碳-8, 12, 14-三烯-11-内酯 (化合物 B78)

化合物 B78

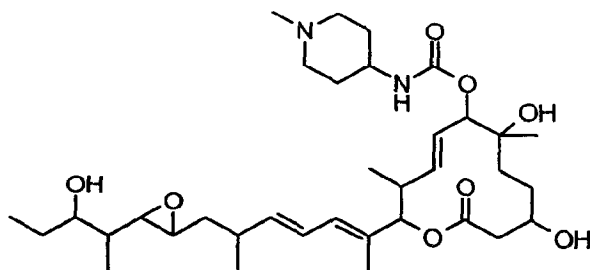


用与实施例 B44 同样的方法得到标题化合物，为无色油状物。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm) :0.88 (3H, d, $j=5.2\text{Hz}$), 0.90 (3H, d, $j=7.2\text{Hz}$), 0.93 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.07 (3H, d, $j=6.8\text{Hz}$), 1.20 (3H, s), 1.16-1.72 (11H, m), 1.74 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.36-2.62 (14H, m), 2.65 (1H, dd, $j=2.4, 8.4\text{Hz}$), 2.72 (1H, dt, $J=2.4, 6.0\text{Hz}$), 3.13 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 3.46-3.54 (1H, m), 3.74-3.82 (1H, m), 5.04 (1H, d, $j=10.4\text{Hz}$), 5.54 (1H, dd, $j=10.0, 15.2\text{Hz}$), 5.65 (1H, dd, $j=8.4, 14.8\text{Hz}$), 5.69 (1H, dd, $j=9.6, 15.2\text{Hz}$), 6.09 (1H, d, $j=11.2\text{Hz}$), 6.32 (1H, dd, $j=10.8, 14.8\text{Hz}$); ESI-MS m/z 678 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[实施例 B79] (8E, 12E, 14E) -3, 6, 21-三羟基-6, 10, 12, 16, 20-五甲基-7-N-(1-甲基哌啶-4-基)氨基甲酰氧基-18, 19-环氧二十三碳-8, 12, 14-三烯-11-内酯 (化合物 B79)

化合物 B79

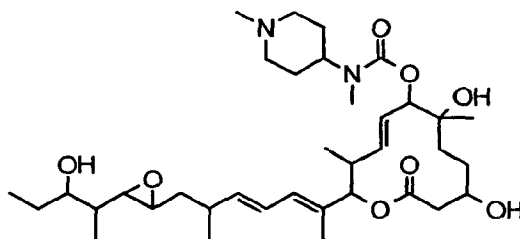


用与实施例 B44 同样的方法得到标题化合物，为无色油状物。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CD_3OD , 500MHz) δ (ppm): 0.89 (3H, d, $j=7.0\text{Hz}$), 0.89 (3H, d, $j=8.0\text{Hz}$), 0.94 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.07 (3H, d, $j=7.0\text{Hz}$), 1.14-1.24 (1H, m), 1.20 (3H, s), 1.26-1.68 (10H, m), 1.74 (3H, s), 1.84-1.94 (2H, m), 2.10-2.20 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.40-2.64 (4H, m), 2.66 (1H, dd, $j=2.0, 8.0\text{Hz}$), 2.73 (1H, dt, $J=2.5, 6.0\text{Hz}$), 2.78-2.88 (2H, m), 3.30-3.46 (1H, br), 3.48-3.55 (1H, m), 3.74-3.82 (1H, m), 4.89 (1H, d, $j=10.0\text{Hz}$), 5.05 (1H, d, $j=11.0\text{Hz}$), 5.55 (1H, dd, $j=9.5, 15.0\text{Hz}$), 5.62-5.74 (2H, m), 6.09 (1H, d, $j=11.0\text{Hz}$), 6.31 (1H, dd, $j=11.0, 15.0\text{Hz}$); ESI-MS m/z 635 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[实施例 B80] (8E, 12E, 14E) -3, 6, 21-三羟基-6, 10, 12, 16, 20-五甲基-7-N-甲基-N-(1-甲基哌啶-4-基)氨基甲酰氧基-18, 19-环氧二十三碳-8, 12, 14-三烯-11-内酯 (化合物 B80)

化合物 B80

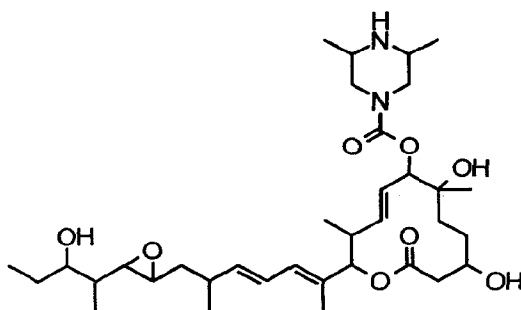


用与实施例 B44 同样的方法得到标题化合物，为无色油状物。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm) :0.88 (3H, d, $j=6.4\text{Hz}$), 0.90 (3H, d, $j=6.8\text{Hz}$), 0.93 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.08 (3H, d, $j=6.8\text{Hz}$), 1.14-1.22 (4H, m), 1.33-1.68 (10H, m), 1.74 (3H, s), 1.74-1.87 (2H, m), 2.06-2.21 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.42-2.62 (4H, m), 2.65 (1H, dd, $j=2.4, 8.4\text{Hz}$), 2.72 (1H, dt, $J=2.4, 6.0\text{Hz}$), 2.84 (3H, br-s), 2.87-2.97 (2H, m), 3.51 (1H, dt, $J=4.4, 8.4\text{Hz}$), 3.75-3.81 (1H, m), 3.87-4.14 (1H, m), 4.95 (1H, d, $j=9.6\text{Hz}$), 5.05 (1H, d, $j=10.8\text{Hz}$), 5.56 (1H, dd, $j=10.0, 15.2\text{Hz}$), 5.65 (1H, dd, $j=8.4, 14.8\text{Hz}$), 5.72 (1H, dd, $j=9.6, 14.8\text{Hz}$), 6.09 (1H, d, $j=10.0\text{Hz}$), 6.32 (1H, dd, $j=10.8, 14.8\text{Hz}$); ESI-MS m/z 649 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[实施例 B81] (8E, 12E, 14E) -3, 6, 21-三羟基-6, 10, 12, 16, 20-五甲基-7-((3, 5-二甲基哌嗪-1-基) 羰基) 氧-18, 19-环氧二十三碳-8, 12, 14-三烯-11-内酯 (化合物 B81)

化合物 B81



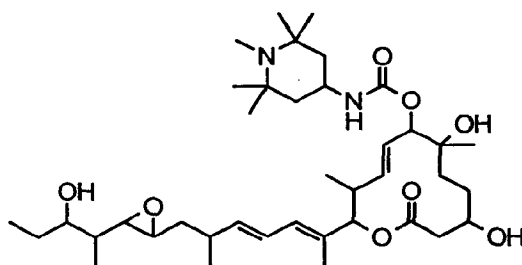
用与实施例 B44 同样的方法得到标题化合物，为无色油状物。

$^1\text{H-NMR}$ 谱 (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm) :0.88 (3H, d, $j=6.4\text{Hz}$), 0.90 (3H, d, $j=6.8\text{Hz}$), 0.93 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.05-1.10 (9H, m), 1.14-1.22 (4H, m), 1.33-1.68 (8H, m), 1.74 (3H, d, $j=0.8\text{Hz}$), 2.30-2.62

(6H, m), 2.65 (1H, dd, $j=2.4, 8.4\text{Hz}$), 2.66-2.77 (3H, m), 3.51 (1H, dt, $J=4.4, 8.4\text{Hz}$), 3.75-3.81 (1H, m), 3.90-4.02 (1H, m), 4.15-4.28 (1H, m), 4.88-4.99 (1H, m), 5.04 (1H, d, $j=10.4\text{Hz}$), 5.57 (1H, dd, $j=10.0, 15.2\text{Hz}$), 5.65 (1H, dd, $j=8.4, 15.2\text{Hz}$), 5.71 (1H, dd, $j=9.6, 15.2\text{Hz}$), 6.09 (1H, d, $j=10.0\text{Hz}$), 6.32 (1H, dd, $j=10.8, 15.2\text{Hz}$); ESI-MS m/z 635 ($M+H$)⁺.

[实施例 B82] (8E, 12E, 14E) -3, 6, 21-三羟基-6, 10, 12, 16, 20-五甲基-7-N-(1, 2, 2, 6, 6-五甲基哌啶-4-基) 氨基甲酰氧基-18, 19-环氧二十三碳-8, 12, 14-三烯-11-内酯 (化合物 B82)

化合物 B82



用与实施例 B44 同样的方法得到标题化合物，为无色油状物。

¹H-NMR 谱 (CD₃OD, 400MHz) δ (ppm): 0.89 (3H, d, $j=6.8\text{Hz}$), 0.90 (3H, d, $j=6.8\text{Hz}$), 0.93 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.06-1.80 (34H, m), 2.27 (3H, s), 2.42-2.61 (4H, m), 2.65 (1H, dd, $j=2.4, 8.4\text{Hz}$), 2.72 (1H, dt, $J=2.4, 6.0\text{Hz}$), 3.51 (1H, dt, $J=4.4, 8.4\text{Hz}$), 3.74-3.83 (2H, m), 4.87-4.92 (1H, m), 5.05 (1H, d, $j=10.8\text{Hz}$), 5.55 (1H, dd, $j=10.0, 15.2\text{Hz}$), 5.65 (1H, dd, $j=8.4, 14.8\text{Hz}$), 5.69 (1H, dd, $j=9.6, 14.8\text{Hz}$), 6.09 (1H, d, $j=10.8\text{Hz}$), 6.32 (1H, dd, $j=11.2, 14.8\text{Hz}$); ESI-MS m/z 691 ($M+H$)⁺.

[实施例 C1] 11107A-G 对 U251 人神经胶质瘤细胞的 VEGF 产生的抑制作用

将用含有 10%胎牛血清、青霉素 (100 单位/ml)、链霉素 (100 μg/ml) 的杜尔贝科改良的伊格尔培养基 (DMEM、SIGMA 社制) 培养的 U251 人神经胶质瘤细胞以 4×10⁴ 细胞/孔播种在 96 孔板中。在 CO₂ 保温 (5%CO₂) 在 37℃下培养一夜后, 除去培养基, 加入 180 μl 的上述培养液。添加含有 3 倍系列稀释的试验化合物的 20 μl 的上述培养液后, 在低氧 (2% O₂) 保温培养 18 小时, 其培养上清用 ELISA 试剂盒 (免疫生物研究所) 测定。

求出 50%抑制通过低氧刺激表达的 VEGF 量的浓度 (IC₅₀ 值), 结果如表 9 所示。如表中所示, 11107B 抑制 VEGF 产生最强、11107C 和 D 分别次强。11107F 和 G 的活性非常弱。

化合物	VEGF 产生抑制作用 (IC ₅₀ : ng/ml)
11107B	0.8
11107C	3.0
11107D	3.2
11107E	36.3
11107A	111

[实施例 C2] 11107B 对各种癌细胞的 VEGF 产生的抑制作用

将用含有 10%胎牛血清、青霉素 (100 单位/ml)、链霉素 (100 μg/ml) 的杜尔贝科改良的伊格尔培养基 (DMEM、SIGMA 社制) 培养的 WiDr 人大肠癌细胞、PC3 人前列腺癌细胞、DU145 人大肠癌细胞 和 HT1080 人大肠癌细胞分别以 3×10⁴ 细胞/孔播种在 96 孔板中。CO₂ 保温 (5%CO₂) 下在 37℃培养一夜后, 除去培养基, 加入 180 μl 的上述培养液。添加 3 倍系列稀释的含有试验化合物的 20 μl 上述培养液后, 在低氧 (2% O₂) 保温培养 18 小时, 用 ELISA 试剂盒 (免疫生物研究所) 测定培养上清液。

求出 50%抑制通过低氧刺激表达的 VEGF 量的浓度 (IC₅₀ 值)。结果如表 10 所示。11107B 对试验中使用的所有细胞株显示 VEGF 产生抑制效

果。

各种癌细胞	VEGF 产生抑制作用 (IC ₅₀ : ng/ml)
WiDr	0.65
PC3	0.71
DU-145	1.05
HT1080	1.89

[实施例 C3] 11107B 的实体瘤增殖抑制作用

为了研究 11107B 在体内的实体瘤增殖抑制活性, 将人乳腺癌 BSY-1 细胞移植到又一下小鼠的体侧皮下, 在肿瘤体积达到 100 mm³ 左右时, 分组使各组的肿瘤体积达到均一, 对照组 10 只, 11107B 给药组 5 只。在 11107B 给药组中, 单次注射使 11107B 达到 10 mg/kg, 在对照组中给药溶剂。在第 5 天、第 8 天、第 12 天和第 15 天测定肿瘤体积, 将开始给药时的肿瘤体积作为 1, 求出相对的肿瘤体积。结果如表 11 所示。

如表所示, 通过单次给药 11107B, 显示实体瘤的抑制效果。

给药后天数	第 1 天	第 5 天	第 8 天	第 12 天	第 15 天
对照组	1	1.79	2.05	2.54	2.59
11107B 组	1	1.08	1.28	1.40	1.70

[实施例 C4] 构筑筛选抑制 VEGF 的转录的报告体系

(1) 构筑反映从 VEGF 启动子转录的报告载体

为了制作反映从 VEGF 启动子转录的报告体系, 克隆 VEGF 启动子序列, 将其插入分泌型碱性磷酸酶 (PLAP) 载体, 构筑报告载体。

为了得到人 VEGF 的启动子区域, 从噬菌体库克隆 VEGF 基因组。基于 VEGF cDNA (GenBank accession number: X62568), 设计具有序列号 1 和 2 中记载的序列的 PCR 引物, 进行 PCR, 得到约 340 bp 的片段。将其作为探针筛选人基因库 (human genomic library、Clontech 社), 得到含有 VEGF 5' 侧翼区 (flanking region) 约 5.4 kb 的 pUC18-VEGFA。将该 pUC18-VEGFA 用 *Kpn* I/*Nhe* I 切断, 将所得约 2.3 kb 的 VEGF 启动子

区域插入分泌型碱性磷酸酶 (PLAP) 报告载体 (後藤ら、Mol. Pharmacol., 49, 860-873, 1996) 的多克隆位点 *Kpn* I/*Nhe* I 间, 构筑 VEGF-PLAP 载体。

向用含有 10% 胎牛血清的杜尔贝科改良的伊格尔培养基 (DMEM、SIGMA 社制) 培养的 U251 细胞中导入上述 VEGF-PLAP 载体, 在 1 mg/ml G418 (Merck 社) 存在下培养, 建立 G418 耐性的稳定克隆 (U251/1-8 细胞)。

U251/1-8 细胞, 在与 Minchenko 等报告 (Cell. Mol. Biol. Res., 40, 35-39, 1994) 的同样低氧条件下 (2% O₂ 保温) 向培养基中分泌 PLAP, 被确认为是反映从 VEGF 启动子的转录的报告体系。以下, 使用该克隆筛选抑制低氧刺激诱导的 VEGF 产生的化合物。

[实施例 C5]11107 各种类似物、衍生物的 VEGF 转录抑制活性

为了除去血清中的碱性磷酸酶的影响, 将 U251/1-8 细胞用足量的 PBS (磷酸盐缓冲的生理盐水) 洗涤 2 次, 通过在 65°C 处理 20 分钟, 使血清中的碱性磷酸酶失活, 将该血清用含 10% 的 DMEM 培养基稀释, 以 4×10^4 细胞 / 180 μ l 分别播种在 96 孔板中。

在 37°C 在 CO₂ 保温 (5 % CO₂) 一夜后, 添加含有 3 倍系列稀释的试验化合物的 20 μ l 上述培养液后, 在低氧 (2% O₂) 保温 18 小时进行培养。培养上清中的 PLAP 活性如下测定, 在 50 μ l 的 0.28 M Na₂CO₃-NaHCO₃ 缓冲液 (pH 10.0, 8.0 mM MgSO₄) 中添加 10 μ l 的培养上清, 最后添加 50 μ l 的碱性磷酸酶底物 (ルミステイン、株式会社ゲノムサイエンス)。反应 1 小时后, 用微板读取器 (パーキンエルマー社) 检测化学发光, 测定碱性磷酸酶活性。

将通常氧下的 PLAP 活性作为 0 %, 将低氧下处理时细胞的 PLAP 活性作为 100 %, 将 PLAP 活性抑制 50 % 的浓度作为 PLAP 的 IC₅₀ 值。

测定从实施例 A1 到 A82 得到的 11107 类似物的 VEGF 转录抑制活性的 IC₅₀ 值的结果, 11107B, 11107C, 11107D, 11107E, 11107H, 11107I, 11107J, 11107K, 11107L, 11107M, 11107N, 11107P, 11107Q, 11107R,

11107T, 11107U, 11107W, 11107X, 11107Y, 11107Z, 11107AB, 11107AD, 11107AE, 11107AJ, 11107AL, 11107AM, 11107AN, 11107AP, 11107AQ, 11107AW, 11107AX, 11107AY, 11107AZ, 11107BF, 11107BG, 11107BH, 11107BI 的 IC₅₀ 值在 1 ~ 100 nM 的范围内, 显示 VEGF 转录抑制活性。

另外, 测定从实施例 B1 到 B58 得到的 11107 衍生化合物的 VEGF 转录抑制活性的 IC₅₀ 值的结果, 化合物 B1-1, B1-2, B2-1, B2-2, B3-1, B3-2, B8-1, B8-2, B8-4, B8-5, B9, B16-1, B17, B18-1, B18-3, B20-2, B21-2, B21-3, B21-4, B23-1, B24, B25, B26, B27, B28, B29, B30-2, B30-3, B33-1, B33-2, B35-1, B35-2, B36-2, B37-1, B39, B40, B41, B42, B43-1, B43-2, B44, B45, B46, B47, B48, B49, B50, B51, B52, B53, B54, B55, B56, B57, B58, B59, B60, B61, B62, B63, B64, B65, B66, B67, B69, B74, B75, B77, B78, B79, B80, B81, B82 的 IC₅₀ 值在 0.5 ~ 100 nM 的范围内, 显示 VEGF 转录抑制活性。

具体地是下表所示的 IC₅₀ 值。

类似物·衍生物 VEGF 转录抑制活性 (IC ₅₀ : nM)	
11107B	1.8
11107C	8.2
11107D	6.6
11107H	3.1
11107J	5.9
11107K	2.7
11107AM	2.6
11107BH	2.6
化合物 B20-2	1.6

[实施例 C6]11107B 对各种癌细胞的增殖抑制活性

(1) . 11107B 的白血病细胞增殖抑制活性

将用含 10%胎牛血清的 RPMI1640 (SIGMA 社制) 培养的 Dami 人巨核细胞、MOLT4 人急性淋巴细胞白血病细胞、K562 人红白血病细胞株细胞、U937 人成单核细胞白血病细胞和 p388 小鼠淋巴白血病细胞以 2×10^3 细胞 / $180 \mu\text{l}$ 播种在 96 孔板中, 在 CO_2 保温 (5 % CO_2) 37°C 培养一夜。然后, 添加含有 2 倍系列稀释 11107B 的 $20 \mu\text{l}$ 上述培养液后, 用 CO_2 保温进一步培养 3 天。

向培养的细胞中添加 $20 \mu\text{l}$ 的 AlamarBlue 试剂 (Biosource 社), 3~5 小时后用微板读取器 (ARBO、パーキンエルマー社) 测定荧光活性 (ex 530 nm / em 590 nm)。将未加入化合物的对照的细胞增殖作为 100%, 求出 50% 抑制其的浓度。如表所示, 11107B 对广范围的白血病细胞显示增殖抑制活性。

细胞株	增殖抑制活性:IC50 (nM)
Dami	1.2
MOLT4	1.5
U937	1.1
K562	2.1
p388	2.0

(2) . 11107B 对各种癌细胞的增殖抑制活性

将用含 10%胎牛血清的 DMEM (SIGMA 社制) 培养的 H460 人肺癌细胞、U251 人脑肿瘤细胞、BSY-1 和 MDA-MB435 人乳腺癌细胞、PC-3 和 DU145 人前列腺癌细胞、OVCAR-3 人卵巢癌细胞、WiDr 人大肠癌细胞、B16 黑素瘤小鼠黑色肿瘤细胞分别以 2×10^3 细胞 / $180 \mu\text{l}$ 播种在 96 孔板中, 在 CO_2 保温 (5 % CO_2) 37°C 下培养一夜。然后, 添加含有 2 倍系列稀释的试验化合物的 $20 \mu\text{l}$ 的上述培养液后, 在 CO_2 保温进一步培养 3 天。

向培养的细胞中加入 $20 \mu\text{l}$ 的 AlamarBlue 试剂 (Biosource 社), 3~5 小时后用微板读取器 (ARBO、パーキンエルマー社) 测定荧光活性 (ex 530

nm / em 590 nm)。将未加入化合物的对照细胞增殖作为 100%，求出 50% 抑制其的浓度。对于调查细胞株的 IC₅₀ 值为 0.9~2.9 nM，11107B 对广范围的肿瘤显示增殖抑制活性。

[实施例 C7]11107 各种类似物、衍生物的实体瘤增殖抑制作用

为了研究 11107 各种类似物、衍生物在体内的实体瘤增殖抑制活性，将 WiDr 人大肠癌细胞移植到裸鼠的体侧皮下，在肿瘤体积达到 100mm³ 左右时分组使各组的肿瘤体积的平均达到均一，对照组 10 只，11107 各种类似物和衍生物给药组为 5 只。在给药组中，5 天静脉注射 11107 各种类似物和衍生物达到 0.625 mg, 2.5 mg, 10 mg/kg/day, 在对照组中给药载体。

在第 15 天或第 16 天测定肿瘤体积，将对照组的肿瘤体积作为 100%，求出相对的肿瘤体积比 (T/C%)。在调查的 11107 类似物、衍生物中，11107B, 11107D, 11107BH、和化合物 B20-2, B50, B52B54, B55 显示肿瘤体积的增加抑制效果，对对照组的相对肿瘤体积比 (T/C%) 在 1~50% 的范围内。

<110>卫材株式会社

<120> 新的生理活性物质

<130>02001

<150> JP 2001/25458

<151> 2001-2-1

<160> 2

<170> PatentIn Ver. 2.0

<210> 1

<211> 30

<212> DNA

<213> 人工序列

<400> 1

atgaacttc tgctgtcttg ggtgcattgg

30

<210> 2

<211> 29

<212> DNA

<213> 人工序列

<400> 2

ctggccttgg tgaggtttgt accgcataa

29